Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.-A. Kühn

Hochdruckflüssigkeitschromatographische Untersuchung von Rattenharn nach oraler Belastung mit steigenden Mengen von Saccharose bzw. L-Sorbose

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolf-Dieter Pfeil
aus Griesbach/Rottal

Würzburg, den 21. November 1979

1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.-A. Kühn

Hochdruckflüssigkeitschromatographische Untersuchung von Rattenharn nach oraler Belastung mit steigenden Mengen von Saccharose bzw. L-Sorbose

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolf-Dieter Pfeil
aus Griesbach/Rottal

Würzburg, den 21. November 1979

Referent:	Professor Dr. med. L. MAIWALD
Korreferent:	Professor Dr. med. H.-A. KÜHN
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

A. EINLEITUNG 1

B. ALLGEMEINER TEIL 2

I. Die Bedeutung von Saccharose bzw. L-Sorbose im Stoffwechsel der Versuchstiere und des Menschen 2

1. Saccharose 2

a) Chemische Eigenschaften 2
b) Intestinale Digestion 3
c) Resorption 4
d) Stoffwechsel 6

2. L-Sorbose 10

a) Chemische Eigenschaften 10
b) Resorption 11
c) Stoffwechsel 12

II. Bisherige Untersuchungen über die Wirkung von Saccharose bzw. L-Sorbose auf den Organismus 13

1. Saccharose 13

a) Kariogenität 13
b) Koronarkrankheiten 13
c) Fettstoffwechsel 14
d) Phosphatstoffwechsel 15
e) Lactatbildung 15
f) Harnsäurekonzentration 16

2. L-Sorbose 17

a) Antiketogene Wirkung 17
b) Nicht-kariogene Wirkung 18
c) Blutzellen 18
d) Leber 18
e) Niere 19
f) Intestinaltrakt 19
g) Körperwachstum 20
h) Toxizität 20

III. Ernährungsphysiologische Überlegungen zur Verwendung von L-Sorbose als Zuckeraustauschstoff 21

IV. Die Wertigkeit der Hochdruckflüssigkeitschromatographie für die quantitative Analyse von Kohlenhydraten 23

C. FRAGESTELLUNG 24

D. METHODIK 25

I. Tiermaterial 25

II. Fütterungstechnik 25

III. Untersuchungsmethoden 28

1. Futter- und Wasseraufnahme 28

2. Verwerten der Harn- und Kotproben 28

3. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Messung 29

4. Histologische Untersuchung 31

5. Auswerteverfahren 31

E. ERGEBNISSE 32

I. Gewichtsentwicklung der Tiere 32

II. Flüssigkeitsbedarf und Harnmengen 35

III. Harnstoffkonzentration 37

IV. L-Sorboseaufnahme und -ausscheidung 40

V. Histologische Befunde 44

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse 49

F. DISKUSSION 50

I. Diskussion der Methode 50

II. Diskussion der Ergebnisse 50

III. Bedeutung der Ergebnisse 52

G. ZUSAMMENFASSUNG 53

Tabellen 54

Literaturverzeichnis 70

A. EINLEITUNG

In früheren Arbeiten (29, 33, 35) wurde nachgewiesen, daß L-Sorbose zu Veränderungen am Intestinaltrakt und an den Nieren von Versuchstieren führt.
In der vorliegenden Untersuchung wird die Veränderung des Harnes während und nach L-Sorbose- bzw. Saccharosebelastung überprüft, um die Metaboliten zu erfassen, die im Zusammenhang mit den Nierenveränderungen entstehen.

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Die Bedeutung von Saccharose bzw. L-Sorbose im Stoffwechsel der Versuchstiere und des Menschen

1. S a c c h a r o s e

a) Chemische Eigenschaften

Das wichtigste aus Zuckerrohr oder Zuckerrüben großtechnisch gewonnene Disaccharid in der menschlichen Ernährung, die Saccharose, ist aus einem Glukopyranose- und einem Fruktofuranoseanteil in der Weise aufgebaut, daß beide am reduzierenden C-Atom befindlichen Hydroxygruppen unter Wasseraustritt über eine Sauerstoffbrücke miteinander verknüpft sind (20). Saccharose ist daher ein nicht reduzierender Zucker, dem die typischen Eigenschaften der Monosaccharide, z.B. das Reduktionsvermögen gegenüber Fehlingscher Lösung, die Osazonbildung und die Mutarotation, fehlen (5). Bei der Hydrolyse zerfällt die Saccharose unter Aufnahme von 1 Mol Wasser in je 1 Mol Glukose und Fruktose, wobei die Rechtsdrehung der Saccharose in eine Linksdrehung übergeht. Die hydrolytische Spaltung heißt daher Inversion, das Gemisch aus Fruktose und Glukose Invertzucker. Das die Spaltung katalysierende Enzym ist die Invertase.

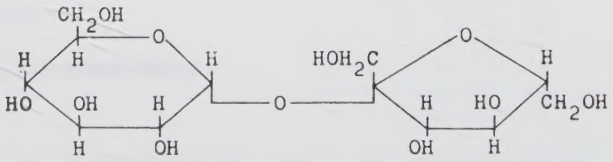


Abb. 1 Saccharose

b) Intestinale Digestion

Disaccharide scheinen im Stoffwechsel nicht verwertbar zu sein, da man sie, werden sie parenteral gegeben, im Harn wiederfindet (31) - ausgenommen Maltose (14). Die Resorption und damit die Verwertbarkeit der Saccharose setzt also eine Spaltung in die Monosaccharidbausteine im Darm voraus.

Die Darmepithelzellen enthalten am Bürstensaum eine Reihe von mehr oder minder spezifischen Disaccharidasen, mit deren Hilfe die entsprechenden Disaccharide zu Monosacchariden hydrolysiert werden. Die Resorption dieser Monosaccharide aus dem Darm erfolgt mittels besonderer Transportmechanismen (13). Im Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut finden sich die Systeme für Spaltung und Transport von Disaccharidasen unmittelbar nebeneinander, sodaß im Lumen nur Disaccharid, in der Zelle nur Monosaccharid gefunden wird (32). Fermentaktivität im Darmlumen stammt von abgeschilferten Epithelzellen (14).

Es wurden verschiedene Disaccharidasen mit unterschiedlichem Wirkungsbereich nachgewiesen (14). Von den fünf Maltasen haben drei Saccharaseaktivität.
Die eigentliche Disaccharidverdauung erfolgt erst während des Resorptionsvorganges. Freie Monosaccharide lassen sich während der Verdauung im Darmlumen nur in sehr niedriger Konzentration nachweisen. Die Resorption der Disaccharide scheint den gleichen Gesetzmäßigkeiten zu gehorchen wie die Resorption der Monosaccharide. Saccharose wird genauso rasch resorbiert wie ein Gemisch aus Glukose und Fruktose.

c) Resorption

Aufnahme der Glukose

Das Darmepithel ist in der Lage, Glukose aktiv zu transportieren (14). Zur Erklärung des aktiven Transports wird heute ein sog. Carriermechanismus herangezogen. Bisher konnte jedoch kein direkter Beweis für die tatsächliche Existenz einer "Carrier"-Substanz erbracht werden (9).
Die Natrium-Abhängigkeit der Glukoseresorption gilt als gesichert. In vitro-Untersuchungen zeigten, daß der Ersatz von Natrium durch Lithium im Mukosainkubat zu einer erheblichen Hemmung der Zuckerresorption führte. In Abwesenheit von Na^+ erfolgte keine Akkumulation des Zuckers mehr gegen einen Konzentrationsgradienten (9).
Der aktive Zuckertransport trifft neben Glukose für Galaktose und wahrscheinlich auch für Xylose zu (14). Bei höheren Konzentrationen im Darmlumen werden diese Substanzen z.T. passiv resorbiert (also bergab und ohne Energieverbrauch). Durch Phlorizin, ein Glykosid, läßt sich der aktive Zuckertransport vollständig hemmen, die passive Resorption bleibt dagegen unbeeinflußt. Ferner kann Glukose bei hohem Blutglukosespiegel durch Poren in der Darmepithelmembran bergab in das Darmlumen übertreten (Leckmechanismus).

Nach Crane (1968) hat Glukose aus Disacchariden hinsichtlich ihrer Resorption einen "kinetic advantage" gegenüber Glukose aus Glukose-1-Phosphat, womit die hohe Effektivität der Glukoseaufnahme aus Saccharose erklärt werden soll (9). Caspary fand (9), daß bei Absättigung des Transportsystems für freie Monosaccharide Glukose noch zusätzlich in das Gewebe aufgenommen wird. Die Untersuchungen deuten auf zwei verschiedene Transportsysteme für Glukose hin:

- das Na^+ -abhängige Transportsystem für aktiv transportierte Zucker
- das System, das bevorzugt die Glukosekomponenten aus Disacchariden Na^+ -unabhängig transportiert und in enger funktioneller Beziehung zu den intestinalen Disaccharidasen steht.

Aufnahme der Fruktose

Seit den Untersuchungen Coris (1925) ist bekannt, daß Fruktose zwar langsamer als aktiv resorbierte Glukose, jedoch schneller als passiv resorbierte Monosaccharide durch die Darmschleimhaut aus dem Darmlumen aufgenommen wird (6). Die Aufnahme soll mittels "erleichterter Diffusion" erfolgen (14). Ein Bergauftransport ist nicht möglich, es wird auch keine Stoffwechselenergie für den Transportvorgang benötigt.
In Tierversuchen wurde eine Sättigungskinetik für die Fruktoseresorption im Darm nachgewiesen (9, 15). Der Mechanismus der Resorption ist noch ungeklärt, ein spezifisches Carriersystem wird diskutiert (6, 9).
Durch die Bestätigung der Untersuchungen Coris in Tierversuchen wurde gleichzeitig nachgewiesen, daß Fruktose in der Darmschleimhaut der verschiedenen Tierarten quantitativ unterschiedlich vorwiegend zu Milchsäure und Glukose umgewandelt wird (6).
Phlorizin vermag die Fruktoseresorption im Gegensatz zur aktiven Glukoseresorption nicht zu hemmen, ebensowenig die Umwandlung von Fruktose in Glukose in der Darmzelle (15). Dagegen bewirken anaerobe Bedingungen oder die Anwesenheit von 2,4-Dinitrophenol unter aeroben Bedingungen eine Hemmung der Fruktoseumwandlung in Glukose, während der Resorptionsvorgang unbeeinflußt bleibt.

d) Stoffwechsel

Glukose

Nach der Aufnahme in die lebende Zelle wird die Glukose - von wenigen Ausnahmen abgesehen - in Glukose-6-Phosphat überführt. Das Glukose-6-Phosphat ist eine der Schlüsselsubstanzen im Stoffwechsel der Glukose (8). Es verbindet als gemeinsames Intermediat Glykolyse, Glukoneogenese, Glykogensynthese und -abbau sowie Glukoseutilisation via Pentosephosphatweg (19).
Der Hauptabbauweg der Glukose ist die Glykolyse (Embden-Meyerhof-Abbau) (14). Dieser Stoffwechselweg ist in allen tierischen Organismen vorhanden; er darf als bekannt vorausgesetzt werden. Daneben gibt es noch verschiedene andere Möglichkeiten für den Glukoseumsatz. Prozentual besitzen sie zwar nur einen geringen Anteil, aber für die Bereitstellung von Zellbausteinen sind sie von wesentlicher Bedeutung. Alle Abbauwege münden letzten Endes wieder in die Glykolyse ein.
Die Bedeutung der Glukose liegt in ihrer Rolle als hauptsächlicher Energielieferant (16). Während den meisten Zellen des Organismus eine Reihe verschiedener Substrate für die Energiegewinnung zur Verfügung stehen, ist die Glukose als "Brennstoff" für das ZNS und für die roten Blutkörperchen unabdingbar (13, 16, 21). Daneben können praktisch alle anderen Organe Glukose fakultativ verwerten (13), sie können aber ihren Energiebedarf auch aus dem Abbau von Aminosäuren und Fett decken (14). Der Glukosestoffwechsel der Nervenzellen wird nicht hormonell reguliert, sondern hängt allein von der Verfügbarkeit von Glukose ab (16). In den meisten anderen Geweben spielt Insulin für die Glukoseverwertung eine entscheidende Rolle. Muskel- und Fettzellmembran sind im Prinzip undurchlässig für Glukose. Insulin fördert den spezifischen Glukosetransport in die Zelle. Das phosphorylierende Enzym der Glukose, die Hexokinase,

steht im Überfluß bereit und phosphoryliert die in die Zelle eintretenden Glukosemoleküle sofort, sodaß Glukose in freier Form in diesen beiden Geweben kaum vorkommt.

Auch die Verwertung der Glukose in der Leber ist abhängig von Insulin. Es reguliert jedoch nicht den Transport von Glukose in die Leberzelle, sondern vielmehr die für die Glukosespeicherung wesentlichen Enzyme, d.h. die Glukokinase und die Glykogensynthetase.
Nach Froesch (16) sind Umsatz und Verwertung der Glukose identisch. Die Oxidation der Glukose durch das Hirn ist relativ konstant. Die Erhöhung des Umsatzes und der Verwertung der Glukose im gesamten Organismus ist vollständig insulinabhängig. Insulin fördert die Speicherung der Glukose in Form von Glykogen vor allem in der Muskulatur und in der Leber und in Form von Triglyceriden im Fettgewebe. In Abwesenheit von Insulin nehmen diese drei Gewebe keine Glukose auf. Die Glukosekonzentration im Blut steigt, und Glukose geht im Urin verloren. Beim gesunden Menschen treten unter der Infusion von Glukose kaum wesentliche Änderungen der verschiedenen Stoffwechselparameter ein.
Der Blutglukosespiegel wird durch verschiedene Regulationsmechanismen auf etwa 70 bis 80 mg/100 ml eingestellt (14). Auch mehrwöchiges Fasten ändert an der Höhe des Nüchternblutspiegels nur wenig.

Fruktose

Es steht fest, daß Fruktose beim Passieren der Darmschleimhaut des Säugetieres in Glukose und Milchsäure umgewandelt werden kann (28). Das Ausmaß dieser Umwandlungsrate ist aber von Spezies zu Spezies sehr verschieden.
Beim Menschem fehlen eindeutige Angaben über das Ausmaß des Stoffwechsels von Fruktose im Darm (6). Die niedrigen Blutspiegel nach oraler Fruktosebelastung, im Gegensatz zu

i.v. Infusionen, weisen jedoch auf einen intensiven Umsatz in der Mukosazelle hin.
Bei exogener Zufuhr wird Fruktose rasch aus dem Blut eliminiert (14). Schon seit über 100 Jahren ist bekannt, daß Fruktose unabhängig von Insulin aus dem Blut verschwindet (24). Der größte Teil des Fruktosestoffwechsels erfolgt in der Leber (16), welche über die - auch in der Niere und im Darm nachgewiesene (14) - spezifische Fruktokinase und Frukto-1-Phosphataldolase verfügt (16). Die Fruktose wird durch diese zwei Enzyme in die Glykolyse der Leber eingeschleust; jedoch werden die einzelnen Schritte nicht hormonell gesteuert (11). Fruktose kann unabhängig von den entsprechenden Umständen immer gleich gut verwertet werden.
Die Fruktoseverwertung über die Fruktokinasereaktion hat bei Diabetes mellitus besondere Bedeutung, da hierdurch die Insulin-abhängige Glukokinasereaktion umgangen wird (8), die Kapazität der Fruktokinase ist jedoch begrenzt.
Die Fruktokinaseaktivität der Leber beträgt ein Mehrfaches der maximalen Aktivität von Glukokinase und Hexokinase zusammen. Fruktose kann daher in der Leber wesentlich rascher umgesetzt werden als Glukose (14).
Die Wege, die der Fruktose im weiteren offen stehen, sind die Oxidation zu CO_2, die Umwandlung zu Acetat und Synthese von Fettsäuren und schließlich die Umwandlung zu Glukose oder Lactat (16). Die Oxidation zu CO_2 in der Leber ist beschränkt. Je mehr Fruktose infundiert wird, desto größer wird der Anteil, der in Glukose und Milchsäure umgewandelt wird. Die Umwandlung in Glukose verläuft unabhängig von Insulin; für den weiteren Stoffwechsel von Glukose ist jedoch Insulin nötig (24). Versuche von Keller und Froesch (24) mit i.v. verabreichter ^{14}C-Fruktose beim Menschen bestätigen die Beobachtungen bei der Ratte; die Umwandlung der Fruktose in Glukose geht in der menschlichen Leber jedoch langsamer als bei der Ratte vor sich. Ein Teil der neugebildeten Glukose kann selbst in der Leber diabetischer Tiere vorüber-

gehend als Glykogen gespeichert werden, während Glukosezufuhr bei diabetischen Tieren in der Regel nicht mehr zu einer Glykogenablagerung führt (11).
Untersuchungen von Froesch et al. (16) zeigen, daß der Umsatz eines Glukoseersatzzuckers mit dessen Verwertung keinesfalls identisch ist. Rattenversuche mit ^{14}C-markierter Fruktose weisen darauf hin, daß die Fruktose erst nach Umwandlung in Glukose von der Muskulatur aufgenommen und gespeichert werden kann. Im Gegensatz zu Xylit und Sorbit wird Fruktose, unabhängig von Glukose und Insulin, vom Fettgewebe direkt aufgenommen und verwertet, d.h. oxydiert und in Triglyceriden gespeichert (16, 24).

2. L - S o r b o s e

a) Chemische Eigenschaften

L-Sorbose ist eine Ketohexose (18), die erstmals 1852 von Pelouze aus Vogelbeerensaft (Sorbusarten) isoliert wurde (34). Sie ist in den Früchten von sorbus aucuparia nicht vorgebildet vorhanden, sondern entsteht aus dem im Saft gebildeten Alkohol Sorbit durch bakterielle Einwirkung (18), wie Bertrand 1896 herausfand (34). Die Oxidation des D-Sorbit erfolgt durch Dehydrierung am C-Atom 5 mittels acetobacter suboxidans (35).
In der Technik fällt L-Sorbose als Zwischenprodukt bei der seit Anfang der 30-er Jahre durchgeführten modifizierten Reichsteinschen Vitamin-C-Synthese an (34). L-Sorbose ist ein geruchloser weißer Puder, der sehr gut wasserlöslich ist und in orthorhombischen Kristallen ausfällt (35). Das Molekulargewicht beträgt 180, der Schmelzpunkt liegt bei 160°C, und polarisiertes Licht wird nach links gedreht. Das Reduktionsvermögen entspricht dem der übrigen Hexosen; zur Osazonbildung ist sie ebenfalls befähigt. L-Sorbose schmeckt süß - Süßkraft = 0,9, bezogen auf Zucker = 1 (34)-, wird aber im Gegensatz zu Glukose und Fruktose von Hefe nicht vergoren (35).

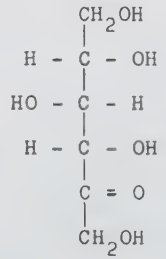


Abb. 2 L-Sorbose

b) Resorption

L-Sorbose tritt allein durch Diffusion durch die Darmwand, d.h. die Resorption ist passiv (6, 15).
Baker et al. (3) stellten durch Untersuchungen am Rattendarm fest, daß die Sorboseresorption keine Bevorzugung in bestimmten Darmabschnitten erfährt, sondern im gesamten Dünndarm gleichmäßig erfolgt.
Phlorizin beeinflußt die Resorption nicht (1). Es bestehen keine Unterschiede in den Resorptionsraten bei aeroben oder anaeroben Bedingungen, wie Fridhandler und Quastel (15) durch Untersuchungen am isolierten Schweinedünndarm nachweisen konnten.
Bereits 1935 fand Grieshaber (18) in Stoffwechseluntersuchungen beim Menschen, daß die Nierenschwelle für Sorbose sehr niedrig liegt. Es wurden etwa 12% der per os aufgenommenen Sorbose in nicht linearer Proportionalität zur zugeführten Menge wieder ausgeschieden, die Assimilation wurde jedoch mit steigender Menge besser. Grieshaber nahm an, daß die im Urin nachgewiesene Sorbose mit derjenigen der Blutbahn bzw. aus dem Magendarmkanal resorbierten identisch sei.

Später konnten Beyreiss et al. (6) beim gesunden Säugling eine Resorptionsrate von 32% nach oraler Sorbosebelastung ermitteln. 38% des resorbierten Anteils wurden im Urin ausgeschieden, entsprechend 12% der zugeführten Menge. Nach i.v. Belastung betrug die Ausscheidungsrate 33%. Fünf Stunden nach oraler Zufuhr bzw. vier Stunden nach i.v. Infusion war Sorbose nicht mehr im Blut nachweisbar.
Bei per os verabreichter L-Sorbose im Rattenversuch ermittelten Siebert et al. (33) eine Ausscheidungsrate von etwa 10% im Urin der Tiere.
Nicht resorbierte Zucker werden zum Teil unverändert oder nach bakterieller Umwandlung im Dickdarm u.a. als Milchsäure ausgeschieden, erkennbar an durchfälligen Stühlen, wie es nach oraler Sorbosezufuhr regelmäßig beobachtet wurde (6).

c) Stoffwechsel

L-Sorbose wird wie Fruktose in der Leber, allerdings mit geringerer Geschwindigkeit, umgewandelt (6). Durch die Fruktokinase erfolgt die Phosphorylierung zu L-Sorbose-1-Phosphat, welches neben seiner wirksamen Hexokinasehemmung von der Aldolase in L-Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat gespalten wird (33). Während Dihydroxyacetonphosphat in die Glykolyse einmündet, ist die Überführung von L-Glycerinaldehyd in die isomere D-Konfiguration eine notwendige Voraussetzung für die weitere Verstoffwechslung. Die Isomerisierung des L-Glycerinaldehyd kann entweder durch Reduktion zu Glycerin und Umwandlung in Dihydroxyaceton oder durch Oxidation via Glycerinsäure zu Hydroxypyruvat eingeleitet werden, doch werden diese Wege in unbekanntem Ausmaß von der Phosphorylierung zu L-Glycerinaldehyd-3-Phosphat und der Utilisation im Transketolase-Transaldolase-System konkurriert (33). Keine dieser insgesamt fünf Stoffwechselreaktionen gilt bislang als ausreichend erforscht, um eine gesicherte Aussage über ihren Beitrag zum Stoffwechsel des L-Glycerinaldehyd zu erlauben.

Nach Landau und Merlevede münden beide möglichen Endprodukte des Glycerinaldehydstoffwechsels letztlich in die Glykolyse ein (35), inwieweit jedoch einer der beiden Wege bevorzugt begangen wird, ist unklar.

II. Bisherige Untersuchungen über die Wirkung von Saccharose bzw. L-Sorbose auf den Organismus

1. S a c c h a r o s e

Im Verlauf der letzten vierzig Jahre hat der Konsum von Rohrzucker (Saccharose) in den industrialisierten Ländern mit steigendem Tempo zugenommen (25). Dies gab zu ernährungsphysiologischen Bedenken Anlaß. In letzter Zeit werden nachteilige Auswirkungen des steigenden Zuckerkonsums auf den Organismus verstärkt diskutiert.

a) Kariogenität

Die zentrale Rolle, die der Rohr- und Rübenzucker (Saccharose) in der Kariesätiologie spielt, ist unumstritten (7). In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen wurde wiederholt nachgewiesen, daß die Saccharose der am stärksten kariogene Zucker ist (17). Nach Mäkinen (1972) steht die Kariogenität offensichtlich mit der hohen Hydrolyseenergie der atomaren Verbindung zwischen den Monosacchariden in Zusammenhang (36). Außerdem haben Untersuchungen über den mikrobiellen Kohlenhydratabbau zu Säure durch die Plaquemischflora des Menschen ergeben, daß Saccharose den niedrigsten pH-Mittelwert erreichte (4).

b) Koronarkrankheiten

Von verschiedenen Autoren (25, 37, 38) wurde die Hypothese, nach welcher die zunehmende Häufigkeit an Herzinfarkten in den Industrieländern durch den erhöhten Saccharosekonsum verursacht werden soll, diskutiert. Tatsächlich besteht eine statistische Korrelation zwischen beiden Parametern; allerdings zeigen die Statistiken auch einen parallel zum Zucker-

konsum verlaufenden Fettkonsum (38).
Als Argument für die genannte Hypothese wird der Anstieg des Triglyceridspiegels im Serum nach saccharosereicher Kost angeführt (37). Auf Grund der in kontrollierten Ernährungsexperimenten am Menschen (37, 38) gewonnenen Ergebnisse scheint die Begünstigung der Koronarkrankheit durch Saccharose beim Gesunden unwahrscheinlich, da die Triglyceridspiegel noch während der saccharosereichen Kost abfallen und die hier verabreichten Mengen den durchschnittlichen Zuckerverbrauch um ein Mehrfaches übersteigen. Nach Zöllner und Wolfram (38) können unter experimentellen Bedingungen atherosklerotische Veränderungen durch Saccharosezufuhr nicht bewirkt werden.
Zwar ist im Tierversuch eine unspezifisch lebensverkürzende Wirkung der chronischen Zufuhr großer Rohrzuckermengen nachgewiesen worden (B.C. Johnson et al., 1971), ein Beweis für eine spezifisch abträgliche Stoffwechselleistung der Saccharose liegt nicht vor (25).

c) Fettstoffwechsel

Kontrollierte Ernährungsexperimente am Menschen (37, 38) haben gezeigt, daß Saccharose und auch Maltose zu einem Anstieg der Triglyceridspiegel im Plasma des Gesunden führen, wenn sie in unphysiologisch hoher Menge verabreicht werden. Die Saccharose nimmt im Vergleich zur Maltose keine eindeutige Sonderstellung in Hinsicht auf die Veränderung der Plasmalipide ein (37). Nach Zöllner und Wolfram (38) führt die Fruktose im Gegensatz zur Glukose unter experimentellen Bedingungen zum Anstieg der Triglyceridspiegel. Förster (10) hat festgestellt, daß auch durch Glukoseinfusion eine derartige Wirkung erzielt werden kann. Der Anstieg der Triglyceridkonzentration wird als typische "Transporthyperlipämie" beschrieben. In den Untersuchungen von Wolfram et al. (37) wurde ferner ein Abfall der Plasmacholeste-

rinspiegel während der kohlenhydratreichen Versuchsperioden beobachtet, ohne einen deutlichen Unterschied zwischen Saccharose- oder Maltosezufuhr erkennen zu lassen.

d) Phosphatstoffwechsel

Auswirkungen saccharosereicher Kost auf den Phosphatstoffwechsel wurden bisher nicht beschrieben; dagegen ist bekannt, daß hochdosierte Stoßinfusionen von Fruktose vorübergehend stärkere Veränderungen der Adeninnukleotidkonzentration in der Leber hervorrufen können (10). Der Gesamtgehalt der Adenosinnukleotide, also die Summe aus ATP, ADP und AMP, fällt unter diesen Bedingungen bei der Ratte deutlich ab (11). Dieser Befund wurde später auch beim Menschen erhoben (12). Bei Dauerinfusionen, selbst mit hohen Dosierungen, konnte kein ATP-Abfall festgestellt werden (2, 11, 12). Umgekehrt kann man bei Stoßbelastungen mit allen Substanzen, die einleitend ATP verbrauchen, in allen Organen, die dazu befähigt sind, einen ATP-Abfall hervorrufen, z.B. auch mit Glukose in der Niere (2).

e) Lactatbildung

Im Zusammenhang mit den durch den Fruktoseanteil der Saccharose möglichen Schäden einer Rohrzuckerüberfütterung wurde auf die durch massive Milchsäureproduktion erzeugte Acidose nach Applikation größerer Fruktosemengen hingewiesen (25). Nach Kühnau (25) kann diese Acidose bei Infusion großer Fruktosemengen bedenkliche Ausmaße annehmen, insbesondere dann, wenn sie bereits auf einen Organismus mit acidotischer Stoffwechselrichtung oder mit beeinträchtigter Nierenfunktion trifft. Nach Förster et al. (11) scheint es dagegen kaum gerechtfertigt, vor Lactatacidosen zu warnen; möglicherweise bestehen - hinsichtlich der Lactat- und Pyruvatänderungen - Unterschiede zwischen Mensch und Ratte (11). Bässler (2)

stellte fest, daß hochdosierte Infusionen aller Kohlenhydrate, auch von Glukose, zu einem Lactatanstieg führen. Nach oraler Applikation ist dieser Effekt nur außerordentlich abgeschwächt nachzuweisen (10), weil die langsame Resorption natürliche Grenzen setzt (2).

f) Harnsäurekonzentration

Bei Infusionen von Fruktose, Sorbit oder Xylit findet man im Gegensatz zu Glukoseinfusionen eine Zunahme der Harnsäureausscheidung, wie Förster (Förster et al., 1970) gezeigt hat (2). Finnische Autoren haben das auch gefunden und die verstärkte Harnsäurebildung auf den durch Fruktoseinfusion bewirkten ATP-Abfall in der Leber zurückgeführt (2). Nach Bässler (2) scheint der Harnsäureanstieg jedoch eher die Folge einer gesteigerten Purinsynthese und damit eines erhöhten Umsatzes zu sein.
Eine erhöhte Harnsäurekonzentration kann nach Förster (10) in abgeschwächter Form auch nach oraler Zufuhr von Glukoseaustauschstoffen festgestellt werden. Die wesentliche Voraussetzung für einen stärkeren Anstieg im Serum beim Menschen ist die hohe und rasche "Stoßinfusion".
Allerdings führt auch die orale Zufuhr von Saccharose zu einem meßbaren Anstieg der Harnsäurekonzentration, wenn man genügend hoch dosiert (10). Dafür verantwortlich ist der Fruktoseanteil der Saccharose.
Nach Förster (10) ist die Steigerung der Harnsäuresynthese durch Glukoseaustauschstoffe ein bislang nicht vollständig geklärtes Stoffwechselphänomen, welchem jedoch keine pathophysiologische Relevanz zukommt.

2. L - S o r b o s e

Neben ihrer Bedeutung als Zuckeraustauschstoff in der Diabetesdiätetik (18) und in der Kariesprophylaxe (4, 29, 39) werden der L-Sorbose einige - bisher vorwiegend tierexperimentell ermittelte - Nebenwirkungen (6, 29, 33, 35) zugeschrieben, die ihre uneingeschränkte Verwendung in der menschlichen Ernährung vorerst noch bedenklich erscheinen lassen.

a) Antiketogene Wirkung

Bereits 1935 stellte Grieshaber (18) fest, daß L-Sorbose antiketogen wirkt. Die Acetonausscheidung von Diabetikern läßt sich durch mittlere Sorbosegaben auf wenigstens ein Drittel herabsetzen. Kohlenhydratabbau, Blutzuckerspiegel und Glykosurie werden durch Sorbosezulage nicht verschlechtert, wie es bei anderen Kohlenhydraten der Fall ist, wenn Acidose ihre Zulage zur Diät verlangt. Sorbosezulage kann kalorisch reichlichere Ernährung durch ausgiebigere Verwendung von Fetten bei Diabetikern mit acidotischer Stoffwechselrichtung erlauben. Unter Umständen kann die Insulinmedikation verringert oder umgangen werden.
Die - im Rattenversuch ermittelten - signifikant niedrigen Insulinspiegel nach Sorbosezufuhr können nach Siebert et al. (33) als vorteilhaft bewertet werden, sofern es - beim Menschen - zutrifft, daß unerwünschte Stoffwechselwege von Kohlenhydraten zu Triglyceriden bei niedrigen Insulinspiegeln weniger bedeutsam sind.

b) Nicht-kariogene Wirkung

In tierexperimentellen Kariestests (Mühlemann, 1976) erwies sich L-Sorbose als nicht kariogen und hemmte die kariesfördernde Saccharose (29, 39). Der "antisucrose effect" hat nur bei der Ratte Gültigkeit; in der Plaque des Menschen vermag L-Sorbose die durch Saccharose bewirkte Säurebildung nicht zu hemmen (29).
Die nicht acidogene - bzw. nur hypoacidogene (39) - Sorbosewirkung wurde sowohl durch in-vitro- als auch in-vivo-Messungen nachgewiesen (29). Telemetrische Untersuchungen des Plaque-pH an freiwilligen Probanden zeigten, daß die aus 10%-iger L-Sorboselösung gebildete Säure keinen kritischen pH-Abfall verursacht (29, 30). Als verantwortliche Spezies für die Säurebildung aus der L-Sorbose wurde Lactobacillus casei identifiziert (4).

c) Blutzellen

Keller und Kistler (1977) berichteten über die akute hämolysierende Wirkung der L-Sorbose auf Erythrozyten bei Swiss Beagle Hunden (39). Der gleiche Effekt trat in abgeschwächter Form bei Mäusen auf, dagegen nicht bei Ratten, Pferd oder Kuh. Ebensowenig konnte beim Menschen ein hämolytischer Effekt beobachtet werden. Zürrer et al. (39) bestätigten, daß L-Sorbose eine ausgeprägte, Xylit und Sorbit eine mittlere hämolytische Wirkung auf Hundeerythrozyten hat.
Siebert et al. (29) stellten fest, daß L-Sorbose bei der Ratte eine Eosinophilie verursacht. Innerhalb weniger Tage nach begonnener Sorbosefütterung stieg die Anzahl eosinophiler Leukozyten im Blut mehrfach (hoch signifikant) gegenüber der Kontrollgruppe an und blieb mindestens drei Monate lang erhöht.

d) Leber

Siebert et al. (33) beobachteten bei sorbosegefütterten Ratten eine signifikante Erhöhung des Lebergewichts, begleitet von einem erhöhten Plasma-Lactat-Dehydrogenasespiegel; die histologische Untersuchung lieferte keinen Befund.
Die von Unger (35) ebenfalls an Ratten durchgeführten Untersuchungen zeigten bei den mit Sorbose gefütterten Tieren eine Verkleinerung der Leberzellen in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Zellanteils in der Leber.

e) Niere

Unger (35) stellte fest, daß L-Sorbose bei der Ratte zu deutlichen Veränderungen an der Niere führt. Das Organgewicht war gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht, makroskopisch fiel eine leicht höckrige, gelb-weißliche Verfärbung der Oberfläche auf. Histologisch waren erweiterte distale Tubuli, Ablagerungen von Oxalat und wenige Kalkpräzipitate nachweisbar. Die Nieren reagierten auf die Oxalose mit einer entzündlichen Infiltration.

f) Intestinaltrakt

Mühlemann (29) beobachtete bei Ratten, die L-Sorbose erhielten, vergrößerte Abdomina; die Untersuchung des Gastro-Intestinaltrakts ergab vergrößerte Coeca. Tiere, die L-Sorbose und Saccharose verabreicht bekamen, zeigten keinen derartigen Befund.
Erhöhtes Coecumgewicht bei Ratten wurde auch von Siebert et al. (29) beschrieben. Die Veränderung weist auf eine Beteiligung intestinaler Mikroorganismen am Abbau der L-Sorbose hin (33).
Während Beyreiss et al. (6) beim Menschen nach oraler Sorbosezufuhr regelmäßig Durchfälle feststellten, wurden in Tierexperimenten keine Anzeichen von Diarrhöe beobachtet (29, 33).

g) Körperwachstum

Ratten, die L-Sorbose erhielten, blieben im Wachstum deutlich hinter den mit Saccharose gefütterten Tieren zurück (35, 29). Die aufgenommenen Futtermengen lagen erheblich unter den Werten der Kontrollgruppen (29). Mühlemann (29) vermutet eine Hemmung der kalorischen Verwertung eines Saccharose-Sorbose-Gemisches durch L-Sorbose.

h) Toxizität

Nach Jaeske et al. (22) wirkt L-Sorbose leicht toxisch. Es wurde für Guinea-Schweine eine tödliche Dosis von 30 g/kg beschrieben (33).

III. Ernährungsphysiologische Überlegungen zur Verwendung von L-Sorbose als Zuckeraustauschstoff

Für Zuckeraustauschstoffe ergeben sich im wesentlichen drei Anwendungsgebiete:

1. die parenterale Ernährung im posttraumatischen und postoperativen Zustand (26),
2. die diätetische Behandlung des Diabetes mellitus (10, 24) und
3. die Kariesprophylaxe (7, 23).

Die drei Zuckeraustauschstoffe Fruktose, Sorbit und Xylit werden seit langem in größerem Umfang in der parenteralen Ernährung angewendet (10). Daneben werden bislang vorwiegend Fruktose und Sorbit in der diätetischen Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt. Neuerdings sind auch unter Verwendung von Xylit hergestellte Süßigkeiten in den Handel gebracht worden. Neben der Verwendung für Diabetiker ist in den letzten Jahren die Möglichkeit einer Anwendung zur Kariesprophylaxe bei den Zuckeralkoholen, besonders bei Xylit, näher untersucht worden.
Die seit einigen Jahren verstärkt geführte Diskussion über Nebenwirkungen der Zuckeraustauschstoffe (2, 10, 11) sowie die kritische Beurteilung der kariogenen Saccharose hinsichtlich ihrer Stoffwechselwirkung (10, 25, 38) bei steigendem Konsum (25, 38) führten unter anderem zu einer intensiven Suche nach weniger kariogenen Zuckerersatzstoffen (30).

Wegen ihrer Ähnlichkeit mit D-Fruktose und ihrer erst in jüngerer Zeit beschriebenen nicht-kariogenen Eigenschaft hat die L-Sorbose zunehmend an Interesse gewonnen (33). In der Schweiz wird sie entsprechend gesundheitsbehördlicher Bestimmungen seit 1969 als "zahnschonend" ("safe for teeth") eingestuft (29); gegenwärtig wird L-Sorbose in den Vereinigten Staaten als allgemein sicher betrachtet ("generally regarded as safe"), weitere experimentelle Untersuchungen werden empfohlen (33).

Neueste Erkenntnisse lassen einige Zweifel an der vermuteten Unschädlichkeit dieses Ketozuckers aufkommen (33). Wegen noch bestehender Unklarheiten über den Stoffwechselweg der L-Sorbose sollte nach Siebert et al. (33) ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Schicksal der L-Sorbose im Stoffwechsel und den beobachteten Nebenwirkungen nicht vorausgesetzt werden.

IV. Die Wertigkeit der Hockdruckflüssigkeitschromatographie für die quantitative Analyse von Kohlenhydraten

Seit etwa 1969 entwickelte sich die Hochdruckflüssigkeitschromatographie sehr rasch zu einer Standardtrennmethode (27). Sie bietet gegenüber der klassischen Chromatographie vor allem:

a) eine enorme Zeitersparnis, und damit mehr Analysen pro Zeiteinheit
b) eine Optimierung verschiedener Trennsysteme, die folglich die Lösung sehr viel schwierigerer Trennprobleme ermöglichen.

Die in der vorliegenden Untersuchung angewandte Methode basiert auf Angaben von Kaiser (1973), der einen Anionenaustauscher (Aminex A 14) als stationäre Phase für die Trennung von Mono-, Di- und Ketocarbonsäuren verwendete (27). Eine von Lohmann (27) beschriebene, modifizierte Form dieser Methode, die insbesondere bei der Analyse von Stoffwechselprodukten oraler Mikroorganismen Anwendung findet, gestattet die Trennung von Kohlenhydraten und organischen Säuren in einem System. Diese Modifizierung bringt neben einer fast vollständigen Trennung von Milchsäure und Essigsäure die vollständige Auftrennung von Kohlenhydrat (Zucker) gegenüber organischen Säuren. Ein weiteres System, welches auch im niedrigen Molekülbereich die einzelnen Oligosaccharide trennt, ist noch in der Entwicklungsphase (27).
Für die hier gegebene Problematik, die quantitative Analyse eines Ketozuckers (L-Sorbose) und seine Trennung gegenüber Harnstoff aus Harnproben, genügt die geschilderte Methode hinsichtlich Exaktheit (elektronische Steuerung der technischen Bausteine), Trennvermögen (Abstand der Retentionszeiten für L-Sorbose und Harnstoff) und Zeitaufwand (ca. 15 Min. pro Analyse).

C. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wird zu folgenden Fragen Stellung bezogen:

1. Wie verläuft die Gewichtsentwicklung der Tiere bei Verwendung von L-Sorbose- bzw. Saccharosediät im Langzeitversuch?
2. Welche L-Sorbosemengen werden mit dem Harn ausgeschieden?
3. Besteht ein Unterschied im Flüssigkeitsbedarf und in der Harnstoffausscheidung beider Versuchstiergruppen?

D. METHODIK

I. Tiermaterial

Als Versuchstiere dienten 6 männliche SPF-Sprague-Dawley-Ratten (Han.), die bei Versuchsbeginn etwa 3 Wochen alt waren. Sie wurden bei einer Raumtemperatur von 22°-24°C, einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40-50% und bei einem Tag-Nachtrhythmus von 12 Stunden konventionell gehalten. Am Tag vor Versuchsbeginn wurden die Tiere mit je 2 Stämmen von S. mutans (R1 und R2) assoziiert.
Die Versuchsdauer betrug 6 Wochen; am 42. Tag erfolgte die Abtötung der Tiere mit Chloroform, die entnommenen Organe wurden in Formalin aufbewahrt.
Der Tierversuch wurde in der Abteilung für Experimentelle Zahnheilkunde der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Würzburg, durchgeführt.

II. Fütterungstechnik

Die Unterbringung der Tiere erfolgte einzeln im Stoffwechselkäfig Typ H-77 der Firma A. Hofer (Schweiz), um eine Futter- und Wasseraufnahme ohne Verlust sowie eine einwandfreie Trennung der Exkremente zu ermöglichen. Die Anordnung der Käfige im Automatengestell Typ ST-W 12 (Firma Hofer) erlaubte eine kontrollierte Fütterung in zeitlich programmierten Abständen.
Die Tiere wurden in 2 Versuchsgruppen aufgeteilt und unterschiedlich gefüttert. Grundlage der Kost bildete eine Spezialbasaldiät, der L-Sorbose (Gruppe I) bzw. Saccharose (Gruppe II) in steigenden Konzentrationen zugemischt wurde. Die Diäten wurden in pulverisierter Form angeboten. Normales Leitungswasser stand den Tieren unbegrenzt zur Verfügung.

Bei der genannten Spezialbasaldiät handelte es sich um eine halbsynthetische Kost der Firma "ssniff" mit folgender Zusammensetzung:

35% Casein
48% Stärke
5% Sojaöl, raffiniert
5% Cellulosepulver
1% Vitaminmischung
6% Mineralsalzgemisch

Während des Versuchszeitraums von 42 Tagen erhielten die Tiere die in der folgenden Aufstellung genannten Kostformen:

	Gruppe I (3 Tiere)		Gruppe II (3 Tiere)	
Versuchstag	Spezialbasaldiät	Spezialbasaldiät + L-Sorbose (%)	Spezialbasaldiät	Spezialbasaldiät + Saccharose (%)
1- 6	+	10	+	10
7-13	+	20	+	20
14-19	+	30	+	30
20-40	-	30	-	30
41-42	-	--	-	--

Abb. 3 Angebot der Diäten in steigenden Konzentrationen

Am 41. Versuchstag erfolgte keine Fütterung; es wurde nur noch Wasser angeboten, da die Tiere am darauf folgenden Tag abgetötet wurden.
Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde in der ersten Versuchshälfte L-Sorbose- bzw. Saccharosediät im Wechsel mit reiner Spezialbasaldiät als Zwischenmahlzeit angeboten. Der Futterwechsel erfolgte programmiert 18 mal innerhalb von 24 Stunden, gemäß dem in Abbildung 4 dargestellten Schema.

Versuchsdiät (Zeit)	Spezialbasaldiät (Zeit)
0.00	0.30
1.00	2.00
3.00	4.00
11.00	15.00
16.00	17.00
18.00	18.30
19.00	20.00
20.30	21.00
22.00	23.00

Abb. 4 Zeitlich programmierte Fütterung mit wechselnden Diäten

Für die Tiergruppe I wurde in der 3. Woche (15.-17. Versuchstag) eine Futterrestriktion in Bezug auf Spezialbasaldiät eingeführt, um die zunehmende Verweigerung der Versuchsdiät bei steigender L-Sorbosekonzentration zu kompensieren. Der Futterwechsel wurde während der freßaktiven Tageszeit eingeschränkt: den Tieren stand in der Zeit zwischen 16.00 und 21.00 Uhr nur sorbosehaltige Diät zur Verfügung.
Ab dem 20. Versuchstag verlief die Fütterung einheitlich, d.h. ohne Wechsel. Die Diäten wurden jedoch weiterhin in programmierten Zeitabständen wie vorher angeboten, also 18 mal pro 24 Stunden.
Eine weitere Futterrestriktion betraf die Tiergruppe II in der letzten Versuchswoche. Um die unterschiedlichen Freßgewohnheiten beider Gruppen auszugleichen, erhielten die Tiere der Saccharosegruppe geringere Futtermengen, die Näpfe wurden nur noch halb gefüllt.

III. Untersuchungsmethoden

1. Futter- und Wasseraufnahme

Die Futterbehälter (18 Stück pro Tier) wurden täglich zwischen 10.00 und 11.00 Uhr gefüllt und pro Tier und Kostform gewogen, um anderentags durch erneutes Abwiegen die aufgenommene Menge festzustellen. Es wurde eine Sartoriuswaage mit einer Genauigkeit von 2 Dezimalstellen benutzt.

Für den ersten Versuchstag erfolgte keine Messung. Die Wasseraufnahme wurde stichprobenartig am 6. und 7. Versuchstag ermittelt, ab dem 14. Tag regelmäßig bis zum Versuchsende. Die Trinkgefäße wurden täglich mit frischem Leitungswasser gefüllt.

2. Verwerten der Harn- und Kotproben

Die pro Ratte abgegebene Harnmenge wurde täglich im Anschluß an die Fütterung gemessen. Der Inhalt der Urinsammelgefäße wurde durch Umfüllen in Meßzylinder (10 ml, 1 Teilstrich = 0,1 ml) bestimmt. Danach wurden Proben vom Harn eines jeden Tieres entnommen und bis zur späteren chromatographischen Untersuchung in einer Tiefkühltruhe eingefroren.
Der abgesetzte Kot wurde ebenfalls täglich den Auffangbehältern entnommen, vollständig in getrennten Gefäßen gesammelt und zunächst tiefgefroren aufbewahrt. Für die Gewichtsbestimmung mußten wegen der unterschiedlichen Konsistenz des Kotes durch Gefriertrocknen (24 Stunden) gleiche Voraussetzungen geschaffen werden. Nach dem Wiegen wurde der Kot pulverisiert, mit gleichen Mengen aqua dest. (7 ml) verdünnt und nach dem Vermischen zentrifugiert (13,5 - 14,0 x 1000 U/min.). Die so gewonnenen Proben konnten nun wie die Harnproben chromatographisch analysiert werden. Da im Kot jedoch keine L-Sorbose nachweisbar war, wie Stichproben ergaben, wurde das relativ zeitaufwendige Verfahren zur Gewinnung chromatographiefähiger Kotproben eingestellt.

3. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Messung

Nach dem Auftauen der Harnproben und dem Abzentrifugieren der Sedimente erfolgte die chromatographische Analyse. Im einzelnen wurden bestimmt:

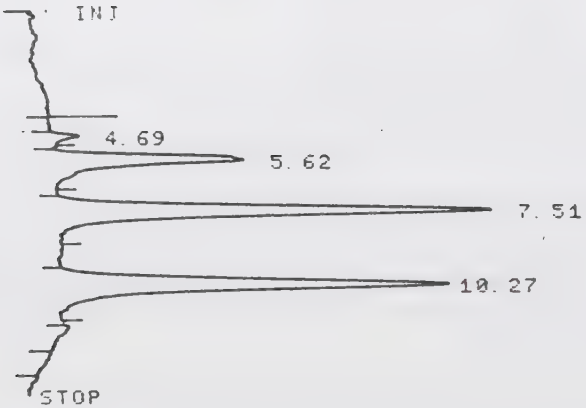
a) die tägliche L-Sorbose- und Harnstoffausscheidung pro Tier der Versuchsgruppe I;
b) die Harnstoffausscheidung pro Tier der Gruppe II (Saccharose) an 11 repräsentativen Versuchstagen.

Für die Messung stand ein Hochdruckflüssigkeitschromatograph der Firma Hewlett Packard (USA), Modell 1010 B, zur Verfügung. Die Durchführung erfolgte im Sonderforschungsbereich 92 (Biomund) der Abteilung für Experimentelle Zahnheilkunde (Universität Würzburg).

Die chromatographischen Bedingungen waren:

Stationäre Phase:	2 x 5 mm, Ø 4 mm Edelstahlsäule mit Anionenaustauscher Aminex A 14 (17-23 µ);
Eluent:	10 mMol $NaHSO_4 \cdot H_2O$ / 5 mMol HNO_3 in H_2O;
Temperatur:	25°C;
Durchfluß:	48 ml/Std.;
Druck:	72 kp/cm^2;
Detektion:	Differentialrefraktometer;
Aufzeichnung:	Integrator HP 3380 A.

Für die Kalibrierung wurde eine 10%-ige L-Sorboselösung verwendet. Die injizierte Menge betrug 10 µl, d.h. 1 mg L-Sorbose. Das Eingeben der Eichlösung und der Harnproben erfolgte mit einer 10-µl-Präzisionsinjektionsspritze der Firma SGE (USA).
Ein typisches Chromatogramm ist in Abbildung 5 dargestellt. Jeder Peak ist mit der Retentionszeit des entsprechenden Substrats gekennzeichnet. Die Konzentration wurde nur für die zu identifizierenden Substrate (L-Sorbose, Harnstoff) nach Programmierung des Integrators ermittelt.



RT	TYPE	AREA	ESTD ID#	AMT
4.69		6636		
5.62		103376		
7.51		229378	1	248.4
10.27		223638	2	235.9
			TOTAL	484.3

XF 1.

HP 3380A
DLY 4.. STOP 20 REJECT OFF
MV/M 1.00 ATTN 16

Abb. 5 Chromatogramm einer Harnprobe (Tier 2, 27. Versuchstag

RT = Retentionszeit in Minuten
Inj = Zeitpunkt 0 der Injektion
AREA = Fläche des Peaks
AMT = amount: Substratkonzentration in µg/10 µl
ID# = Identifizierung (1 = L-Sorbose, 2 = Harnstoff).

4. Histologische Untersuchung

Von den entnommenen Organen (Leber, Niere, Darmabschnitte) der Versuchstiere wurden im Pathologischen Institut der Universität Würzburg histologische Präparate angefertigt. Die Einbettung erfolgte in Paraffin, die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Typische Organschnitte wurden zusätzlich photografiert.
An Hand der Leberpräparate wurde mit einem Zählokular eine Zellzählung durchgeführt, und zwar jeweils im Bereich eines Periportalfeldes und in der Nähe einer Zentralvene. Gezählt wurden Zellkerne, Cytoplasma, Kupffersche Sternzellen und Blut. Pro Zählregion erfolgten 5 Zählungen.

5. Auswerteverfahren

Die Gewichtszunahme und das Freßverhalten beider Tiergruppen werden miteinander verglichen.

Es wird das Verhältnis von aufgenommener zu ausgeschiedener L-Sorbosemenge geprüft.

Unter Berücksichtigung des Flüssigkeitsbedarfs und der Harnausscheidung werden die Harnstoffkonzentrationen beider Versuchsgruppen verglichen.

Pathologische Organveränderungen werden den normalen Befunden gegenübergestellt.

E. ERGEBNISSE

I. Gewichtsentwicklung der Tiere

Beide Tiergruppen erreichten in einem Alter von 8 Wochen ihr Höchstgewicht, wobei die mit L-Sorbose gefütterten Ratten im Wachstum deutlich zurückblieben (Abb. 6).
Bei wechselndem Futterangebot bevorzugten die Tiere sorbosefreie Kost. In der zweiten Versuchshälfte bewirkte die auf 30% erhöhte L-Sorbosekonzentration eine zunehmende Nahrungsverweigerung (Abb. 7), die zu einem Gewichtsverlust in der letzten Versuchswoche führte, während bei der Saccharosegruppe das Gewicht konstant blieb. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß eine Diarrhöe nach L-Sorbosekonsum nicht beobachtet wurde; der Kot war weich, aber geformt.
Die Abweichung der mittleren Endgewichte beider Gruppen betrug 107 g, d.h. mit L-Sorbosediät ernährte Ratten erzielten nur 64% des Endgewichts der Saccharosegruppe.

Gewichtsentwicklung der Ratten

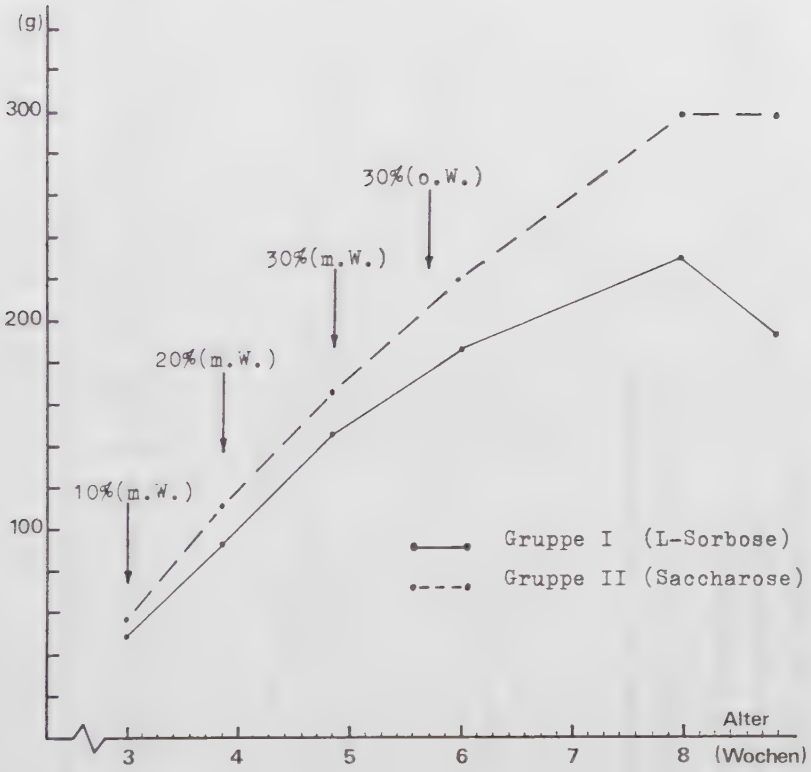


Abb.6

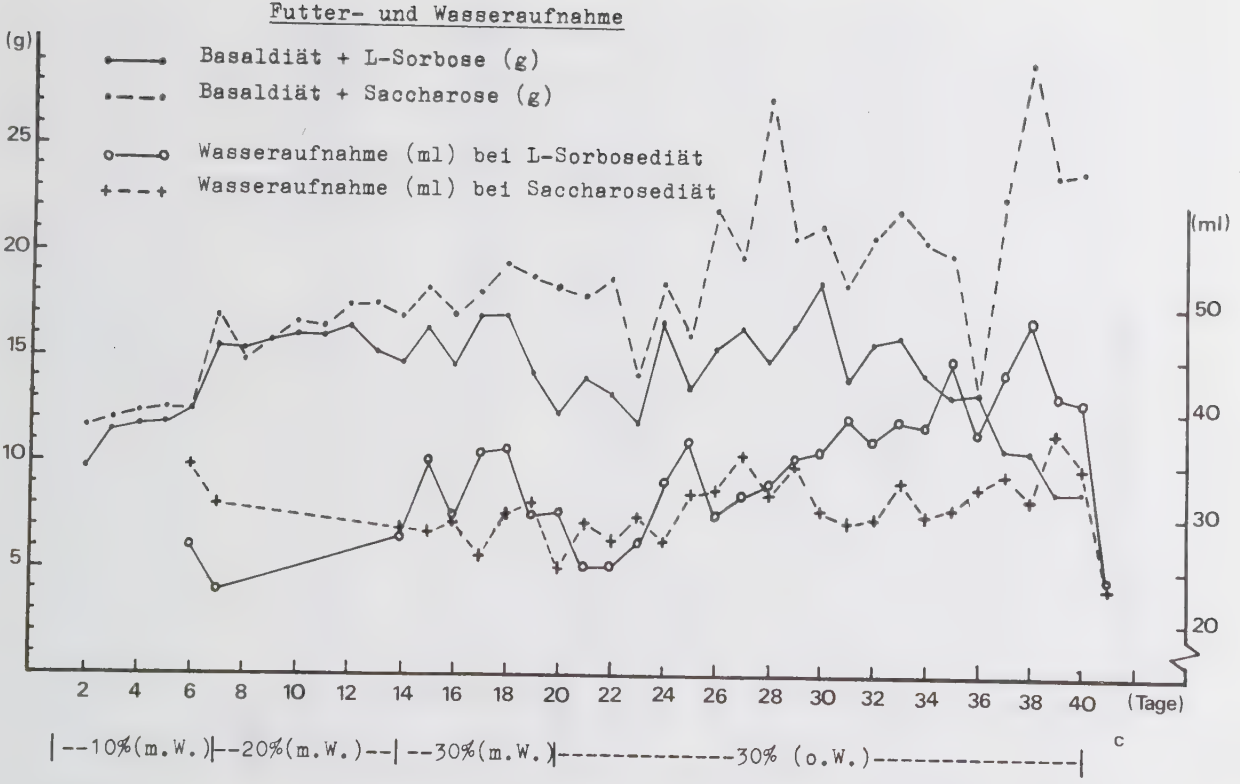
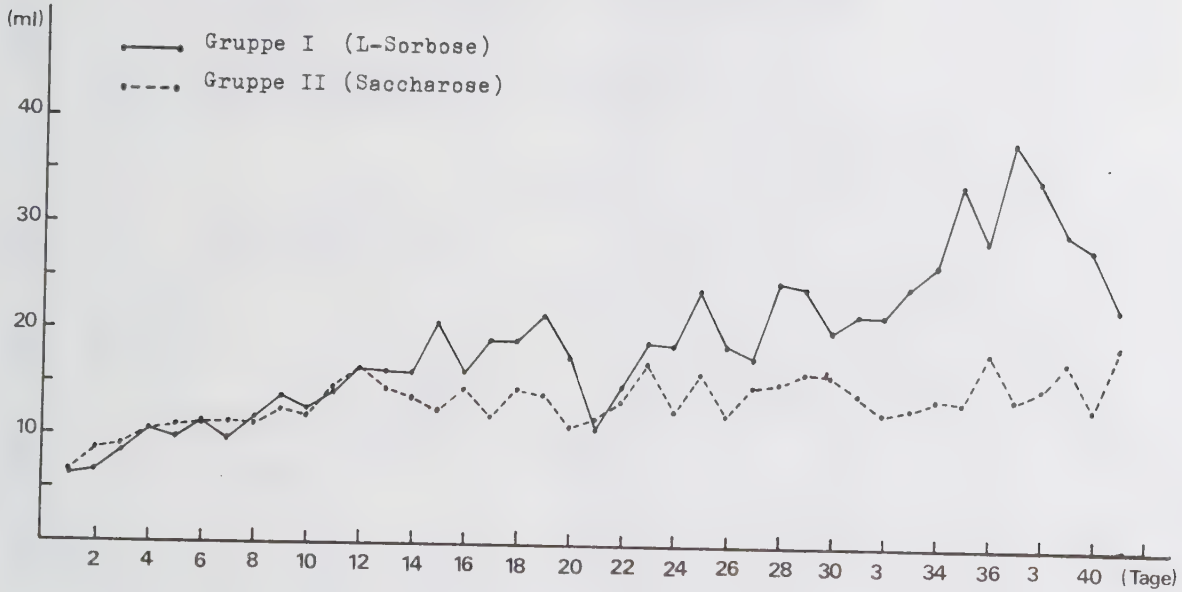

Futter- und Wasseraufnahme
(g)
Basaldiät + L-Sorbose (g)
Basaldiät + Saccharose (g)
Wasseraufnahme (ml) bei L-Sorbosediät
Wasseraufnahme (ml) bei Saccharosediät
(ml)
25
20
15
10
5
50
40
30
20
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 (Tage)
|--10%(m.W.)|--20%(m.W.)--| --30%(m.W.)|----------30% (o.W.)----------|
c

Abb. 7

II. Flüssigkeitsbedarf und Harnmengen

Mit L-Sorbosediät ernährte Ratten zeigten im Vergleich zu den Tieren, die Saccharosediät erhielten, einen größeren Flüssigkeitsbedarf bei gleichzeitig stagnierendem bis abfallendem Verlauf der Futteraufnahme (Abb. 7). Die aufgenommenen Wassermengen stiegen mit Erhöhung der L-Sorbosekonzentration und lagen im letzten Versuchsdrittel (Zufuhr 30%-iger Diät) über den bei der Saccharosegruppe gemessenen Werten, die im Mittel konstant blieben.
Die Harnausscheidung verlief entsprechend (Abb. 8). In den ersten zwei Versuchswochen waren keine Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen feststellbar, die Ausscheidung verlief ansteigend. Während im folgenden Versuchsabschnitt bei den mit Saccharosediät gefütterten Ratten eine konstante Harnausscheidung beobachtet wurde, stiegen die Harnmengen der L-Sorbosegruppe weiterhin an. Lediglich an den letzten drei Versuchstagen war ein deutlicher Rückgang entsprechend der gleichzeitig abnehmenden Wasseraufnahme zu verzeichnen.

Harnmengen bei L-Sorbose- bzw. Saccharosediät



|-10%(m.W.)-| --20%(m.W.)- |--30%(m.W.)| ----------30% (o.W.)----------|

Abb. 8

III. Harnstoffkonzentration

Nach Erhöhung der Saccharosekonzentration in der Diät blieb der Harnstoffgehalt des Harnes konstant. Dagegen führte die steigende Belastung mit L-Sorbose zur Abnahme der Harnstoffausscheidung. In der ersten Versuchshälfte waren die Werte der L-Sorbosegruppe im Vergleich zur Kontrolle erhöht, während im folgenden Abschnitt niedrigere Harnstoffkonzentrationen gemessen wurden (Abb. 9). Die Harnstoffausscheidung verlief reziprok proportional zur L-Sorboseausscheidung, wie auch der Vergleich der Chromatogramme vom 27. (Abb. 5) und 8. Versuchstag (Abb. 10) zeigt.

L-Sorbose- und Harnstoffkonzentration des Harns

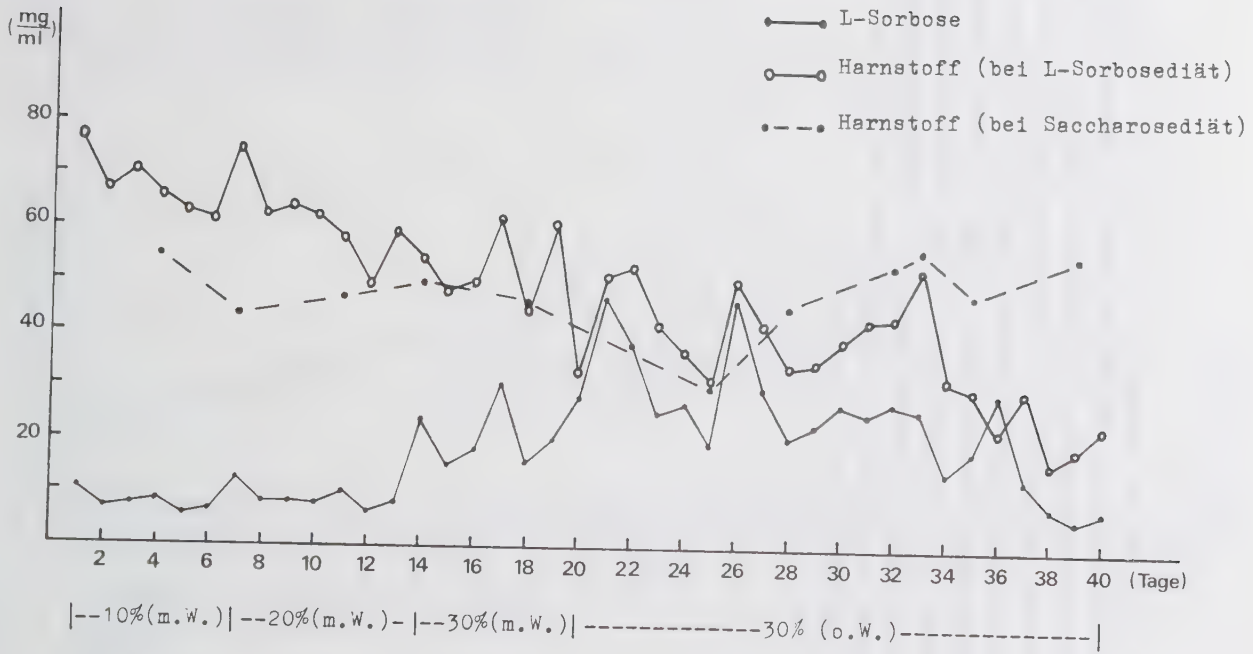


Abb. 9

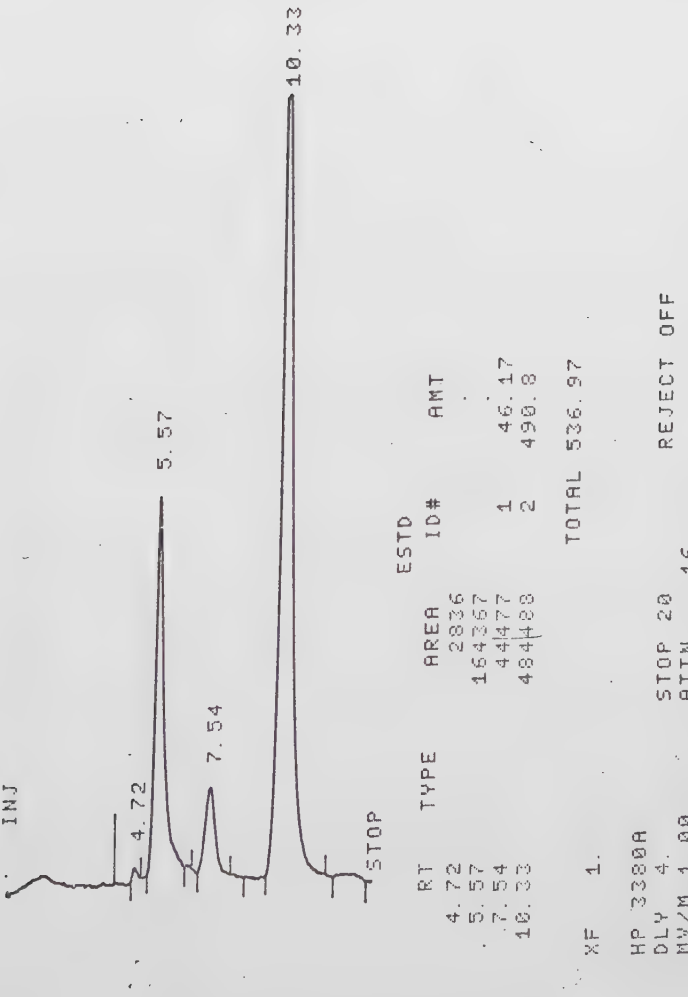


Abb. 10 Chromatogramm einer Harnprobe
(Tier 2, 8. Versuchstag)

IV. L-Sorboseaufnahme und -ausscheidung

In Abbildung 11 sind die aus dem Futter aufgenommenen und die im Harn ausgeschiedenen L-Sorbosemengen gegenübergestellt. Das ab Versuchsmitte gleichbleibende Angebot 30%-iger Diät ohne Ausweichmöglichkeit der Tiere auf sorbosefreie Kost führte zu der bereits beschriebenen Nahrungsverweigerung.

Wie aus der Berechnung der wöchentlichen Auscheidungsrate für L-Sorbose hervorgeht, besteht keine lineare Proportionalität zwischen verzehrten und ausgeschiedenen Mengen (Abb. 12). Steigende Diätkonzentrationen bewirkten zunächst eine leichte Zunahme der Sorboseausscheidung im Harn, gefolgt von einer Abnahme in der zweiten Versuchshälfte. Die mittlere Ausscheidungsrate betrug 11,2%.
Im Kot der Tiere war keine L-Sorbose nachweisbar. Abbildung 13 zeigt ein entsprechendes Chromatogramm vom 21. Versuchstag nach Fütterung der Ratte mit 30%-iger L-Sorbosediät. Der Peak bei einer für L-Sorbose charakteristischen Retentionszeit von 7.50 Min. fehlt.

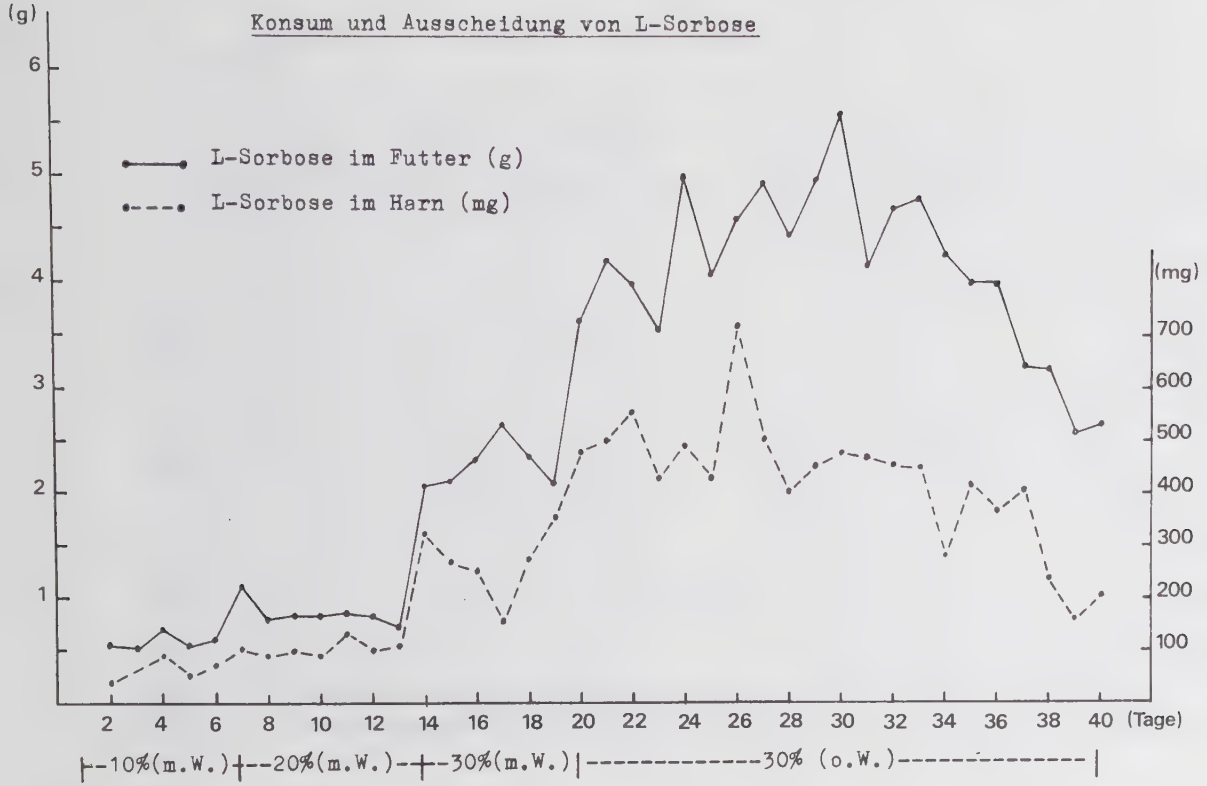

Konsum und Ausscheidung von L-Sorbose
(g)
6
5
4
3
2
1
L-Sorbose im Futter (g)
L-Sorbose im Harn (mg)
(mg)
700
600
500
400
300
200
100
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 (Tage)
10%(m.W.)
20%(m.W.)
30%(m.W.)
30% (o.W.)

Abb. 11

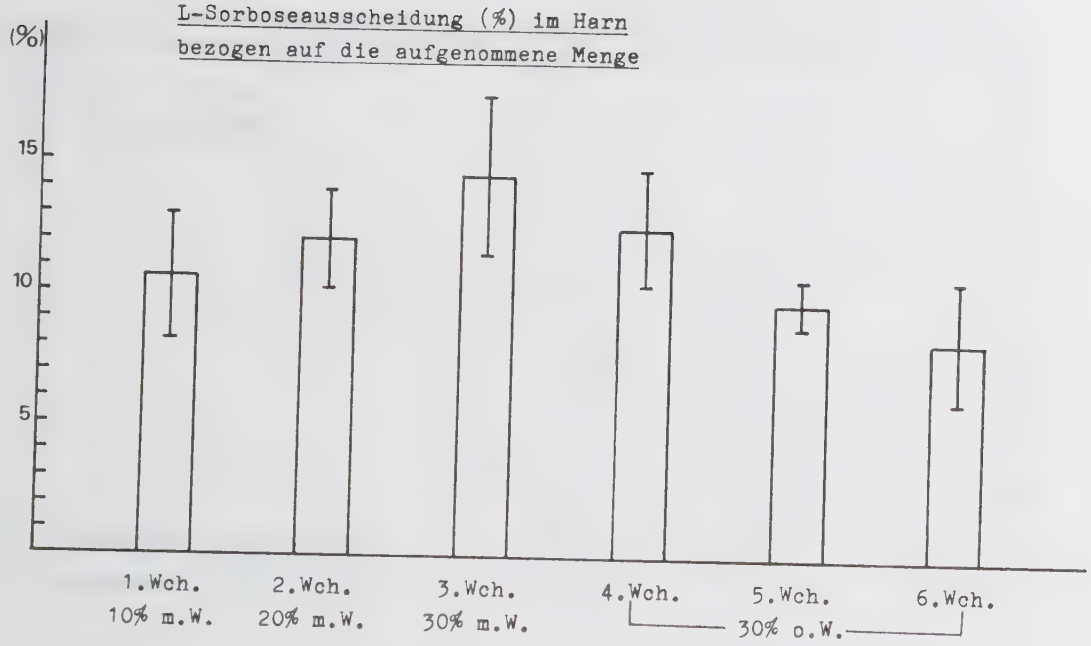

L-Sorboseausscheidung (%) im Harn
bezogen auf die aufgenommene Menge
(%)
15
10
5
1.Wch.
10% m.W.
2.Wch.
20% m.W.
3.Wch.
30% m.W.
4.Wch.
5.Wch.
6.Wch.
30% o.W.

Abb. 12

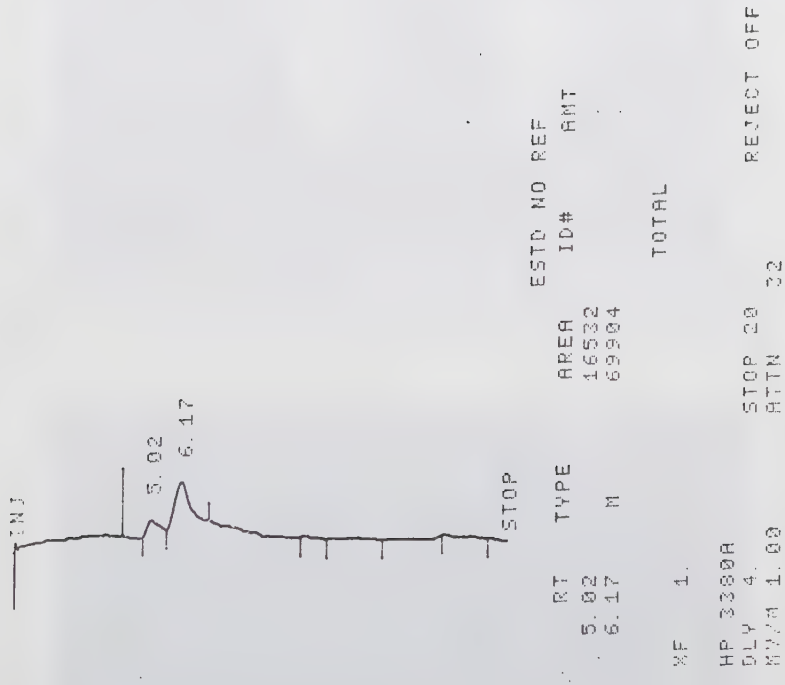


Abb. 13 Chromatogramm einer Kotprobe
(Tier 1, 21. Versuchstag)

V. Histologische Befunde

Die makroskopische und histologische Untersuchung der Nieren, Leber und des Darmtrakts ergab bei den mit Saccharose gefütterten Ratten keinen pathologischen Befund. Die untersuchten Organe der mit L-Sorbosediät ernährten Tiere wiesen folgende Veränderungen auf:

1. Nieren

Bereits makroskopisch fiel neben einer geringen Vergrößerung die rauhe, leicht höckrige und weißlich verfärbte Oberfläche der Nieren auf. Histologisch waren Oxalatkristalleinlagerungen mit bevorzugter Lokalisation in der Rinden-Markgrenze nachweisbar (Abb. 14, 15). Die Tubuli waren stark erweitert, besonders im distalen Abschnitt. Leukozytenansammlungen in den dilatierten Tubuli kennzeichneten die entzündliche Reaktion der Nieren (Abb. 16).

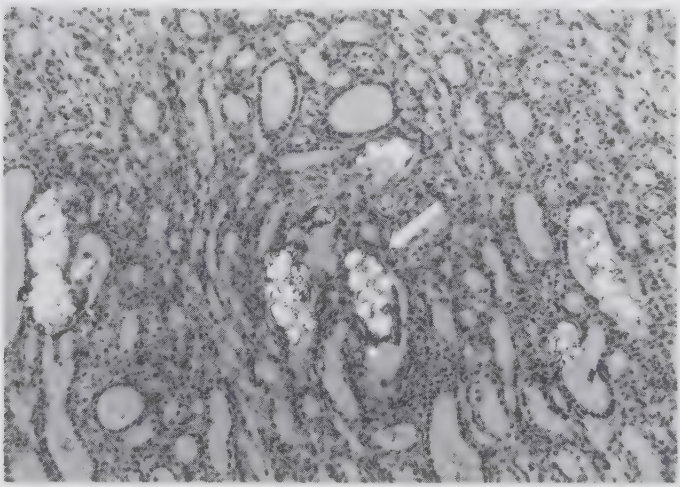


Abb. 14 Niere einer mit L-Sorbose gefütterten Ratte
Oxalatkristalle (⟶) in dilatierten Tubuli
Vergr. 150 x

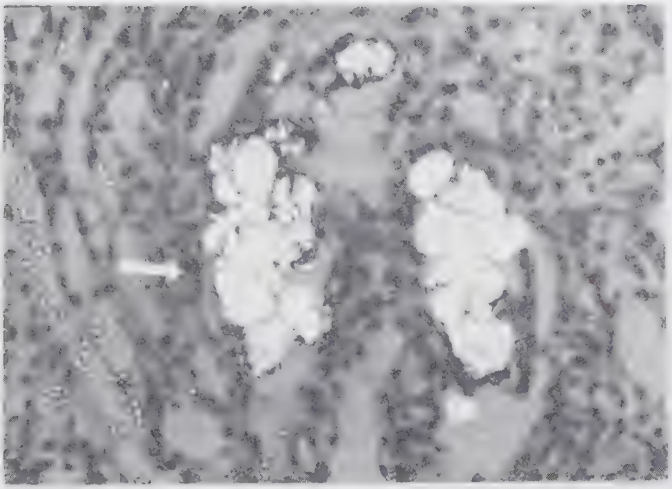


Abb. 15 Niere einer mit L-Sorbose gefütterten Ratte
Oxalatkristalle (→)
Vergr. 375 x

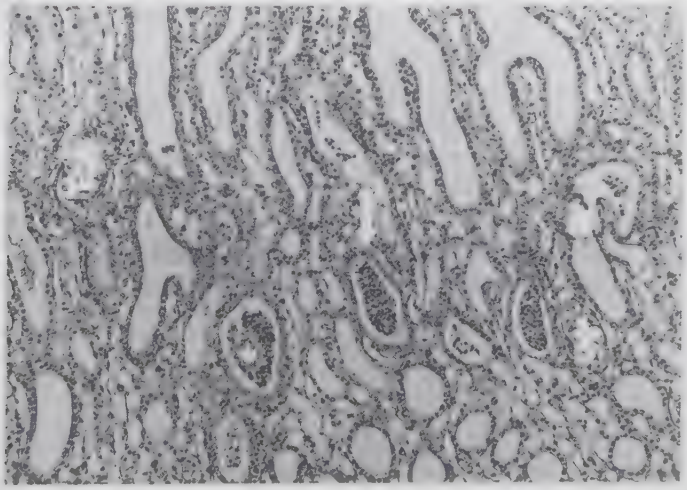


Abb. 16 Niere einer mit L-Sorbose gefütterten Ratte
Leukozytenansammlungen (→) in erweiterten Tubuli
Vergr. 150 x

2. Leber

Die Untersuchung der Leber ergab keine pathologischen Veränderungen. Unterschiedliche Befunde lieferte erst die Zellzählung (Abb. 17).

Ergebnisse der Leberzellzählung

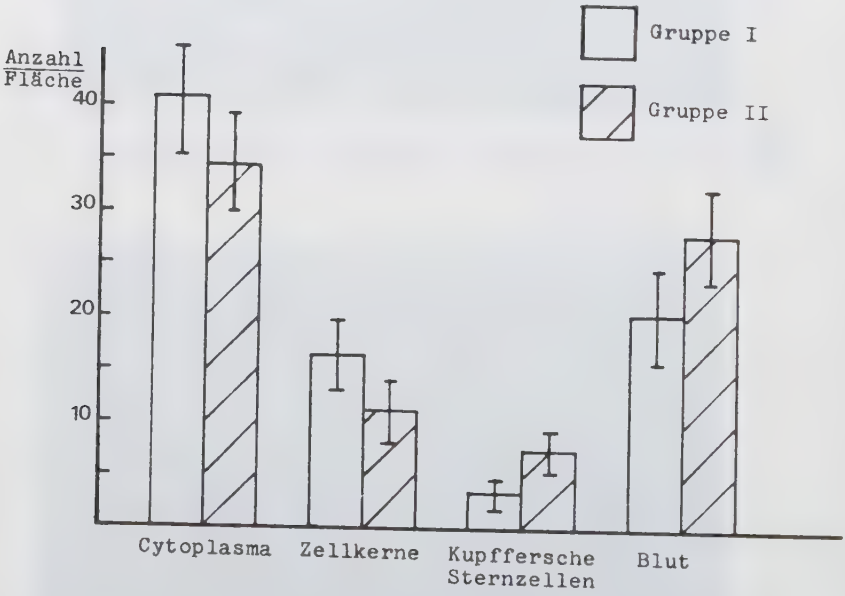


Abb. 17

Während bei der Saccharosegruppe der durchschnittliche Leberzellanteil (Zellkerne + Cytoplasma) einer Zählregion 56% betrug, wurde für die L-Sorbosegruppe ein Zellanteil von 70% ermittelt (Abb. 18).
Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Gewichtsentwicklung kann man auf eine Verkleinerung der Leberzellen bei den mit L-Sorbose ernährten Ratten schließen.

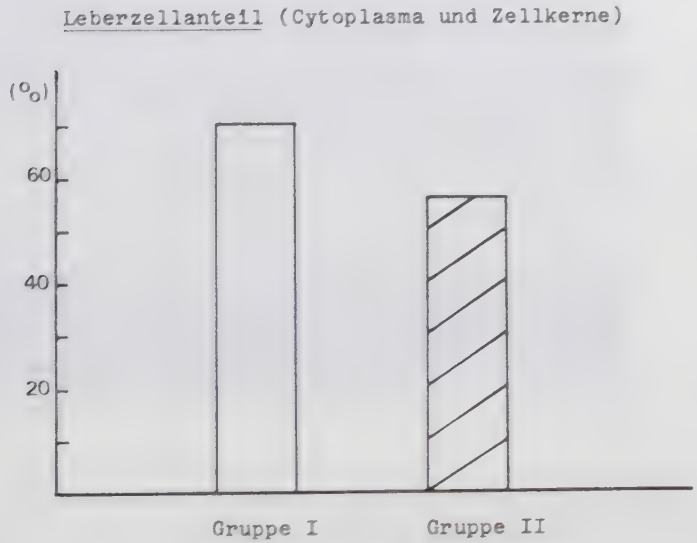


Abb. 18

3. Intestinaltrakt

Bei zwei Tieren war das Coecum erheblich vergrößert. Histologisch ließ sich eine starke Überblähung dieses Darmabschnitts nachweisen, im Querschnittpräparat erkennbar am weiten Lumen und der Abflachung der einzelnen Wandschichten, insbesondere der Muscularis (Abb. 19).

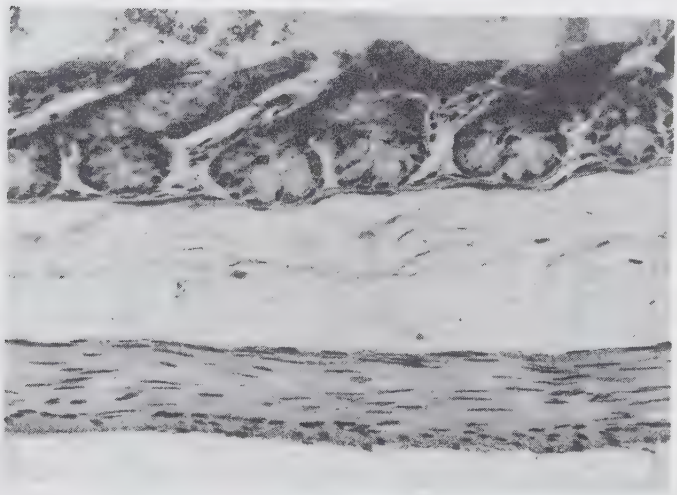


Abb. 19 Coecum einer mit L-Sorbose gefütterten Ratte
Abflachung der Wandschichten
Vergr. 375 x

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. L-Sorbosediät hemmte die Gewichtsentwicklung der Versuchstiere. Bei wechselndem Futterangebot wurde sorbosefreie Kost bevorzugt.

2. Die Ausscheidung von L-Sorbose im Harn verlief nicht linear zu den aufgenommenen Mengen und betrug im Durchschnitt 11%. Im Kot ließ sich keine L-Sorbose nachweisen.

3. Zunehmende L-Sorbosebelastung steigerte den Flüssigkeitsbedarf und die Harnausscheidung der Tiere, während die Ausscheidungsfähigkeit für Harnstoff im Vergleich zur Kontrollgruppe (Saccharose) abnahm.

4. In den Nieren der mit L-Sorbose gefütterten Ratten wurden Oxalateinlagerungen mit entzündlicher Reaktion nachgewiesen. Die Zahl der Leberzellen war gegenüber der Saccharosegruppe erhöht.
   L-Sorbosekonsum führte zur Vergrößerung und Überblähung des Coecums.

F. DISKUSSION

I. Diskussion der Methode

Wie bei ähnlichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde auch hier die Gewichtsentwicklung der Tiere als einfachste Vergleichsmöglichkeit genutzt. In Erweiterung der bisherigen Untersuchungen über L-Sorbose erfolgte die Prüfung des Sorbosekonsums und ihrer Ausscheidung im Harn mit Hilfe des hockdruckflüssigkeitschromatographischen Verfahrens. Eine Analyse der Kotausscheidung auf L-Sorbose konnte ebenso vorgenommen werden. Neben der Futteraufnahme wurde auch der Wasserverbrauch festgehalten. Als chemische Zusatzbestimmung erfolgte die des Harnstoffs, um die Harnstoff- und L-Sorbosekonzentration im Tierharn vergleichen zu können. Wie bei anderen Untersuchungen wurde das morphologische Bild der veränderten Coecumwand sowie der geschädigten Niere nach histologischer Färbung einbezogen. Ergänzend zu den direkt mit der L-Sorbosebelastung in Verbindung stehenden Methoden wurde die Zahl der Leberzellen im Präparat bestimmt.

II. Diskussion der Ergebnisse

Die Entwicklung des Körpergewichts unter L-Sorbosebelastung ist Ausdruck nicht nur der festgestellten Freßunlust, sondern auch der nutritiv bedingten Entwicklungsstörung, auf die bereits Unger (35) hingewiesen hat. Der mit steigenden Sorbosemengen zunehmende Flüssigkeitsbedarf ist auf die starke osmotische Aktivität des Zuckeraustauschstoffes zurückzuführen. Ergänzend zur Angabe der Mittelwerte sei hier bemerkt, daß ein Tier außergewöhnlich starken Wasserkonsum erkennen ließ. Dies bedeutet, daß der Flüssigkeitsbedarf unter den gewählten Bedingungen noch erheblich zunehmen kann.

Die von Unger (35) beschriebene Nephrooxalose nach L-Sorbosefütterung konnte auch in diesem Tierversuch objektiviert werden. Über die bekannten Befunde hinausgehend ist bemerkenswert, daß offenbar die gesamte Sorboseausscheidung mit dem Harn erfolgt und zu den Erscheinungen der Niereninsuffizienz führt, im Kot der Tiere - auch bei steigender Futtermenge - jedoch keine L-Sorbose gefunden wurde.
Von Bedeutung erscheint ferner die Feststellung eines gesteigerten Flüssigkeitsbedarfs unter Sorbosebelastung, verglichen mit den Trinkgewohnheiten bei Saccharosefütterung, da bei stagnierendem bzw. abfallendem Sorboseverzehr dennoch ein größerer Flüssigkeitsbedarf bestehen blieb. Dieser Befund wird als Ausdruck der durch L-Sorbose verursachten Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz gewertet. Auch die Harnausscheidung spricht für diese Vorstellung; es wurde eine ansteigende Ausscheidung festgestellt bei gleichzeitigem Abfall der Harnstoffkonzentration als Zeichen der zunehmenden Konzentrationsschwäche. Das Verhalten der Harnstoffkonzentration bei Saccharosefütterung ist dagegen annähernd konstant.
Ungeklärt blieb der Abfall der mit 11% gemessenen Sorboseausscheidung in der zweiten Versuchshälfte. Es ist zu vermuten, daß L-Sorbose eingelagert worden ist, da sie im Kot nicht nachweisbar war.
Die starke Vergrößerung und Überblähung des Coecums nach L-Sorbosediät ist bereits bekannt (29, 33).
Die in der vorliegenden Arbeit bestätigte Leberzellverkleinerung nach Sorbosekonsum ergänzt die mitgeteilten Organbefunde dahingehend, daß offenbar der Glykogenaufbau der Leberzellen bei Sorbosefütterung gestört wird und sich die verringerte Glykogensynthese in der Zellverkleinerung bemerkbar macht.

III. Bedeutung der Ergebnisse

Die von Unger (35) vorgebrachten Bedenken gegen einen breitgestreuten diätetischen Einsatz von L-Sorbose bei langandauernder Anwendung, sowie die von Siebert et al. (33) erhobenen Zweifel an der Unschädlichkeit dieses Zuckeraustauschstoffes, bleiben unverändert gültig. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung vermehren sogar die Bedenken, indem sie zeigen, daß der Nephrooxalose eine massive Störung auch des Flüssigkeitshaushalts entspricht und daß bei fortgesetzter Belastung mit L-Sorbose die Zeichen der chronischen Niereninsuffizienz (gestörte Ausscheidungsfähigkeit für Harnstoff, Isosthenurie) deutlich zunehmen.
Deshalb ist auf Grund dieser Untersuchung die Verwendung von L-Sorbose als Zuckeraustauschstoff in der menschlichen Nahrung kontrollbedürftig und nicht als risikofrei zu betrachten.

G. ZUSAMMENFASSUNG

In einem 6 Wochen dauernden konventionellen Tierversuch mit Sprague-Dawley-Ratten wurde nach programmierter Fütterung mit L-Sorbose bzw. Saccharose in steigenden Konzentrationen neben der Untersuchung des Wachstums-, Freß- und Trinkverhaltens die L-Sorboseausscheidung und die Harnstoffkonzentration des Harnes mittels hochdruckflüssigkeitschromatographischer Messung geprüft. Durch histologische Untersuchungen wurden pathologische Organveränderungen erfaßt.

Es wurde festgestellt, daß L-Sorbosediät unter den gegebenen Versuchsbedingungen die Gewichtsentwicklung der Tiere hemmt.

L-Sorbose wurde nur mit dem Harn ausgeschieden, die mittlere Ausscheidungsrate betrug 11%.

Zunehmende Belastung mit L-Sorbose bewirkte erhöhten Flüssigkeitsbedarf und gesteigerte Diurese bei gleichzeitig abnehmender Ausscheidungsfähigkeit für Harnstoff (gestörte Konzentrationsfähigkeit der Nieren) als Ausdruck chronischer Niereninsuffizienz.

Die pathologischen Organbefunde nach L-Sorbosekonsum waren Nephrooxalose, Leberzellverkleinerung und Coecumdilatation.

Gewichtsentwicklung der Ratten

Körpergewicht (g)

	Gruppe I (L-Sorbose)				Gruppe II (Saccharose)			
Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
1	53	47	47	49	58	50	65	57,6
7	98	91	90	93	115	99	114	109,3
14	147	144	145	145,3	178	156	172	168,6
22	182	190	186	186	222	206	231	219,6
36	230	215	246	230,3	299	285	312	298,6
42	188	185	203	192	296	289	312	299

Futteraufnahme

1. Gesamtfuttermenge (Versuchsdiät + Basaldiät)

	L-Sorbosediät (g)				Saccharosediät (g)			
Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
1	ad lib.	...	...		ad lib.	...	...	
2	10,36	8,46	10,35	9,72	11,83	10,98	12,05	11,62
3	11,75	10,88	11,72	11,45	11,43	11,11	13,31	11,95
4	12,66	11,17	11,05	11,73	12,22	11,64	13,17	12,34
5	12,80	11,53	11,27	11,87	11,81	11,38	14,17	12,45
6	13,43	12,13	11,94	12,50	14,00	11,68	11,81	12,50
7	16,32	14,36	15,77	15,48	18,46	15,22	17,05	16,91
8	15,00	15,37	15,68	15,35	15,33	14,50	14,65	14,83
9	15,90	14,85	16,60	15,78	16,90	14,25	15,90	15,68
10	15,39	15,70	16,68	15,92	17,60	15,53	16,72	16,62
11	14,32	16,18	17,20	15,90	16,30	15,98	17,35	16,54
12	14,92	17,73	16,08	16,24	19,28	16,12	16,91	17,47
13	15,67	14,80	15,38	15,28	17,92	16,48	18,15	17,52
14	14,55	14,37	15,35	14,76	17,63	15,72	17,10	16,82
15	14,02	17,97	17,10	16,36	17,42	18,17	19,35	18,31
16	14,30	14,35	15,30	14,65	16,35	16,15	18,30	16,93
17	16,40	17,14	17,55	17,03	18,72	16,75	18,87	18,11
18	16,27	16,50	18,25	17,01	19,45	18,14	20,85	19,48
19	16,84	13,03	12,75	14,21	19,10	17,89	19,95	18,89

	L-Sorbosediät (g)				Saccharosediät (g)			
Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
20	14,60	11,60	10,30	12,17	19,15	16,25	19,57	18,32
21	12,70	13,20	16,25	14,05	18,10	16,86	19,05	18,00
22	12,70	14,90	12,23	13,28	18,80	16,53	20,96	18,76
23	12,90	9,35	13,35	11,87	12,50	13,30	16,45	14,08
24	14,20	18,00	18,15	16,78	17,87	16,80	21,00	18,56
25	14,35	11,90	14,70	13,65	15,30	15,70	16,90	15,97
26	12,90	15,97	17,50	15,46	23,10	19,00	23,60	21,90
27	16,00	15,75	17,90	16,55	20,05	21,20	18,15	19,80
28	14,70	14,10	15,80	14,87	26,10	28,40	27,40	27,30
29	15,80	16,60	17,40	16,60	21,30	19,80	20,90	20,67
30	18,30	18,90	18,80	18,67	23,50	20,50	20,00	21,33
31	12,80	14,70	14,25	13,92	15,50	19,90	20,00	18,47
32	16,50	15,00	15,50	15,67	21,60	18,70	21,80	20,70
33	15,60	14,75	17,70	16,02	20,90	19,90	25,00	21,93
34	16,60	10,00	16,20	14,27	17,60	23,80	20,50	20,63
35	15,00	9,20	15,90	13,37	19,30	19,40	21,10	19,93
36	16,70	7,20	16,40	13,43	13,20	13,40	13,10	13,23
37	11,20	8,35	12,75	10,77	25,60	22,40	20,00	22,67
38	10,80	9,65	11,55	10,67	41,15	22,00	24,30	29,15
39	5,60	11,70	8,60	8,63	23,00	24,00	24,60	23,87
40	5,90	11,20	9,70	8,93	22,60	24,60	24,80	24,00

Futteraufnahme

2. Mit der Diät aufgenommene L-Sorbosemengen (g)

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittelwerte
1	ad lib.	...	...	
2	0,636	0,487	0,502	0,542
3	0,425	0,626	0,529	0,527
4	0,712	0,640	0,722	0,691
5	0,592	0,543	0,515	0,550
6	0,723	0,613	0,576	0,637
7	1,294	0,840	1,182	1,105
8	0,880	0,774	0,800	0,818
9	1,040	0,510	0,960	0,837
10	0,992	0,510	0,960	0,821
11	0,680	0,856	1,034	0,857
12	1,030	0,746	0,730	0,835
13	1,084	0,406	0,860	0,783
14	2,310	1,821	2,130	2,087
15	1,785	2,235	2,370	2,130
16	2,505	2,145	2,370	2,340
17	2,940	2,562	2,440	2,647
18	2,631	1,896	2,500	2,342
19	2,502	2,400	1,450	2,117

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittelwerte
20	4,380	3,480	3,090	3,650
21	3,810	3,960	4,870	4,213
22	3,810	4,470	3,670	3,983
23	3,870	2,805	4,000	3,573
24	4,260	5,400	5,440	5,033
25	4,305	3,570	4,410	4,095
26	3,870	4,791	5,250	4,637
27	4,800	4,725	5,370	4,965
28	4,410	4,230	4,740	4,460
29	4,740	4,980	5,220	4,980
30	5,490	5,670	5,640	5,600
31	3,840	4,410	4,270	4,173
32	4,950	4,500	4,650	4,700
33	4,680	4,425	5,310	4,805
34	4,980	3,000	4,860	4,280
35	4,500	2,760	4,770	4,010
36	5,010	2,160	4,920	4,030
37	3,360	2,505	3,820	3,228
38	3,240	2,895	3,640	3,258
39	1,680	3,510	2,580	2,590
40	1,770	3,360	2,910	2,680

Wasseraufnahme (ml)

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
6	24,74	31,80	24,42	26,99	53,95	21,14	28,55	34,55
7	21,93	28,27	19,30	23,17	47,87	21,14	25,60	31,54
14	23,60	30,30	30,10	28,00	33,50	27,80	23,70	28,33
15	23,20	45,80	37,80	35,60	26,70	31,00	26,60	28,10
16	21,10	37,90	32,30	30,43	33,70	28,10	26,30	29,37
17	22,40	48,10	37,40	36,00	26,60	26,70	26,90	26,73
18	21,90	42,10	46,70	36,90	27,40	32,00	33,00	30,80
19	26,00	27,50	35,00	29,50	33,10	29,20	30,90	31,07
20	20,60	37,40	33,30	30,43	19,20	30,70	25,30	25,07
21	16,50	34,50	24,40	25,13	25,30	34,15	28,60	29,35
22	18,70	32,50	24,50	25,23	27,00	28,70	26,40	27,37
23	21,10	33,80	27,60	27,50	21,80	36,40	31,40	29,87
24	23,60	39,90	37,10	33,53	23,60	27,30	32,40	27,77
25	26,90	43,50	40,30	36,90	28,30	33,10	34,40	31,93
26	20,40	39,30	31,30	30,30	34,10	31,60	31,20	32,30
27	23,40	40,80	31,70	31,97	31,50	41,80	34,10	35,80
28	22,10	39,70	38,90	33,57	26,40	38,20	31,60	32,07
29	19,30	48,10	39,80	35,73	32,30	39,30	33,10	34,90
30	24,10	52,00	34,20	36,77	23,30	34,90	34,40	30,87
31	29,10	62,20	28,00	39,77	29,20	30,20	29,30	29,57
32	23,10	56,50	32,60	37,40	23,60	35,80	29,70	29,70
33	23,10	60,10	35,70	39,63	31,90	36,30	31,30	33,17
34	28,10	52,40	35,70	38,73	30,20	34,20	24,20	29,53
35	31,50	53,90	49,70	45,03	28,10	34,80	29,50	30,80
36	36,30	35,70	42,20	38,17	28,00	34,80	35,70	32,83
37	40,50	47,20	43,85	43,85	34,35	31.10	36,40	33,95
38	39,50	65,00	41,90	48,80	31,10	32,80	31,50	31,80
39	27,40	57,70	39,70	41,60	33,70	43,70	37,20	38,20
40	31,80	60,60	30,90	41,10	33,80	34,10	36,50	34,80
41	24,80	28,60	19,30	24,23	20,20	23,30	25,20	22,90

Harnmengen (ml)

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
1	6,3	8,7	3,9	6,3	7,5	5,2	6,7	6,5
2	7,6	8,5	4,2	6,8	9,3	8,3	8,8	8,8
3	9,8	9,7	6,4	8,6	8,6	9,1	9,5	9,1
4	10,3	12,0	9,6	10,6	12,5	8,1	10,9	10,5
5	8,8	11,3	9,4	9,8	12,1	9,0	11,9	11,0
6	10,7	13,0	11,3	11,7	13,0	9,4	10,8	11,1
7	8,0	13,9	7,2	9,7	14,8	9,4	9,6	11,3
8	9,8	15,0	10,2	11,7	14,5	9,5	10,0	11,3
9	11,8	17,1	11,6	13,5	17,4	10,0	9,5	12,3
10	12,4	14,7	10,1	12,4	15,5	10,9	9,6	12,0
11	12,6	18,5	11,0	14,0	20,0	12,4	10,8	14,4
12	12,4	22,0	16,1	16,8	21,3	12,7	14,2	16,1
13	11,9	20,1	17,8	16,6	13,1	15,7	14,8	14,5
14	9,9	19,8	19,7	16,5	15,3	14,3	11,9	13,8
15	13,9	24,4	23,8	20,7	12,8	14,4	10,4	12,5
16	10,2	19,8	18,5	16,2	17,5	14,3	11,1	14,3
17	14,0	22,3	20,4	18,9	11,0	13,5	11,3	11,9
18	12,4	20,5	24,1	19,0	12,6	13,8	16,9	14,4
19	12,6	28,4	23,1	21,4	14,3	14,5	13,6	14,1

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
20	14,5	16,3	21,6	17,5	10,7	14,1	8,7	11,2
21	9,2	12,6	10,6	10,8	9,9	14,8	10,5	11,7
22	12,5	15,8	16,2	14,8	12,3	14,4	13,5	13,4
23	14,2	20,2	22,4	18,9	9,9	24,2	16,6	16,9
24	15,6	16,8	24,1	18,8	9,9	13,8	13,5	12,4
25	19,0	23,6	29,1	23,9	14,4	16,1	17,6	16,0
26	11,6	21,4	22,3	18,4	11,6	13,3	12,0	12,3
27	16,1	15,3	21,0	17,5	11,9	20,0	13,5	15,1
28	14,4	28,2	31,5	24,7	11,4	18,3	16,1	15,3
29	13,5	28,5	30,8	24,3	16,1	18,1	14,4	16,2
30	13,6	28,5	19,2	20,4	10,7	17,3	20,1	16,0
31	11,4	35,5	23,7	23,5	13,8	14,6	14,6	14,3
32	13,9	33,3	21,0	22,7	10,2	17,7	10,5	12,8
33	13,2	38,2	21,9	24,4	14,0	14,3	10,9	13,1
34	16,6	37,2	25,6	26,5	13,7	16,6	11,4	13,9
35	20,0	47,7	35,1	34,3	15,0	14,4	11,5	13,6
36	19,6	38,7	28,2	28,8	16,3	17,9	19,8	18,0
37	29,0	51,5	34,1	38,2	13,5	13,1	15,6	14,1
38	26,7	41,9	35,6	34,7	14,8	17,1	13,1	15,0
39	15,7	41,0	32,5	29,7	13,9	25,4	13,0	17,4
40	22,3	36,8	25,4	28,2	12,5	13,3	14,1	13,3
41	26,2	19,5	22,2	22,6	18,7	18,6	20,6	19,3

Ergebnisse der chromatographischen Messung

1. L-Sorbosekonzentration des Harnes (mg/ml)

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittelwerte
1	9,771	5,619	16,790	10,727
2	5,710	2,731	12,460	6,967
3	---	6,202	8,613	7,408
4	9,599	5,369	11,520	8,829
5	7,175	4,365	5,831	5,790
6	9,450	4,617	5,870	6,646
7	16,780	4,666	16,120	12,522
8	10,360	5,895	8,525	8,260
9	11,840	3,732	8,999	8,190
10	7,741	2,265	13,720	7,909
11	6,862	6,648	16,650	10,053
12	9,077	4,056	6,838	6,657
13	17,720	2,702	3,882	8,102
14	39,500	13,040	16,650	23,630
15	26,950	9,395	9,143	15,163
16	30,550	9,817	13,350	17,906
17	63,250	13,270	13,850	30,123
18	23,680	7,745	15,630	15,685
19	34,390	9,321	15,770	19,827

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittelwerte
20	38,210	18,470	27,090	27,923
21	54,490	32,690	52,470	46,550
22	46,870	37,350	30,110	38,110
23	44,980	12,710	17,650	25,113
24	37,860	22,680	20,660	27,066
25	31,050	13,310	13,490	19,283
26	87,000	24,840	28,090	46,643
27	36,850	27,760	23,720	29,443
28	39,670	9,953	11,810	20,478
29	41,700	13,760	13,340	22,933
30	45,470	16,940	18,230	26,880
31	46,080	16,020	13,120	25,073
32	58,460	6,434	16,810	27,235
33	42,710	9,132	---	25,921
34	31,100	2,347	9,910	14,452
35	42,890	2,888	7,703	17,827
36	32,850	4,310	10,670	28,873
37	28,460	3,914	6,054	12,809
38	9,152	7,310	4,819	7,094
39	5,993	6,216	4,732	5,647
40	0,427	15,530	6,430	7,462

Ergebnisse der chromatographischen Messung

2. Prozentuale L-Sorboseausscheidung,
bezogen auf die mit der Diät aufgenommenen L-Sorbosemengen

Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittelwerte	wöchentliche Mittelwerte und Standardabweichung
	(%)	(%)	(%)	$\bar{x}$ (%)	$\bar{x}$ (%) $\pm$ s
1	-	-	-	-	
2	6,82	4,77	10,42	7,34	
3	-	9,61	10,42	10,02	
4	13,89	10,07	15,32	13,09	
5	10,67	9,08	10,64	10,13	
6	13,99	9,79	11,52	11,77	10,47 $\pm$ 2,16
7	10,37	7,72	9,82	9,30	
8	11,54	11,42	10,87	11,28	
9	13,43	12,51	10,87	12,27	
10	9,68	6,53	14,43	10,21	
11	12,71	14,37	17,71	14,93	
12	10,93	11,96	13,98	12,29	
13	19,45	13,38	7,62	13,48	11,97 $\pm$ 1,91
14	16,93	14,18	15,40	15,50	
15	20,99	10,26	9,18	13,48	
16	12,44	9,06	10,42	10,64	
17	30,12	11,55	11,58	17,75	
18	11,16	8,37	15,07	11,53	
19	17,32	11,03	25,12	17,82	14,45 $\pm$ 3,08

Tag	Tier 1 (%)	Tier 2 (%)	Tier 3 (%)	Mittelwerte $\bar{x}$ (%)	wöchentliche Mittelwerte und Standardabweichung $\bar{x}$ (%) $\pm$ s
20	12,65	8,65	18,94	13,41	
21	14,30	10,40	11,42	12,04	
22	15,38	13,20	13,29	13,96	
23	16,50	9,15	8,98	11,55	
24	13,86	7,06	9,15	10,02	
25	13,70	8,80	8,90	10,47	
26	26,08	11,10	11,93	16,37	12,55 $\pm$ 2,21
27	12,36	8,99	9,28	10,21	
28	12,95	6,64	7,85	9,15	
29	11,88	7,87	7,87	9,01	
30	11,26	8,51	6,21	8,66	
31	13,68	12,90	7,28	11,29	
32	16,42	4,76	7,59	9,59	
33	12,05	7,88	---	9,97	9,70 $\pm$ 0,89
34	10,37	2,91	5,22	6,17	
35	19,06	4,99	5,67	9,01	
36	12,85	7,72	6,12	8,90	
37	24,56	8,05	5,40	12,67	
38	7,54	10,58	4,96	7,69	
39	5,60	7,26	5,96	6,27	
40	0,54	17,01	5,61	7,72	8,35 $\pm$ 2,21

Mittlere Ausscheidungsrate (%) = 11,20 $\pm$ 2,84

Ergebnisse der chromatographischen Messung

3. Harnstoffkonzentrationen (mg/ml)

	Gruppe I (L-Sorbose)				Gruppe II (Saccharose)			
Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
1	82,70	49,42	99,35	77,16				
2	90,52	43,92	---	67,22				
3	---	49,07	91,91	70,49				
4	84,48	43,48	68,66	65,54	39,60	75,55	48,95	54,70
5	80,33	45,23	63,09	62,88				
6	79,89	49,08	55,71	61,56				
7	96,80	46,30	80,97	74,69	22,81	63,57	43,22	43,26
8	85,08	40,0[illegible]	62,78	62,65				
9	86,57	46,58	58,0[illegible]	63,74				
10	86,83	46,04	54,39	62,42				
11	71.14	43,15	59,87	58,05	34,61	55,78	49,40	46,60
12	58,61	43,41	46,42	49,48				
13	98,86	43,70	34,72	59,09				
14	90,61	37,33	35,07	54,37	49,23	42,76	56,46	49,48
15	83,13	33,42	26,99	47,85				
16	84,31	29,44	35,80	49,85				
17	107,69	34,36	43,48	61,84				
18	62,39	36,09	35,22	44,57	66,57	37,45	33,97	46,00
19	105,62	38,04	38,88	60,85				

	Gruppe I (L-Sorbose)				Gruppe II (Saccharose)			
Tag	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Mittel-werte	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittel-werte
20	49,34	27,74	21,35	32,81				
21	75,97	31,50	45,40	50,96				
22	89,00	38,69	30,72	52,80				
23	72,30	26,10	26,90	41,77				
24	55,43	30,91	25,60	37,31				
25	53,24	22,00	20,61	31,95	36,78	30,36	22,53	29,89
26	99,56	23,59	27,75	50,30				
27	60,82	34,44	30,69	41,98				
28	70,24	17,52	14,30	34,02	50,54	66,63	18,02	45,06
29	69,91	17,13	17,99	35,01				
30	71,96	20,37	25,08	39,14				
31	82,27	24,64	22,46	43,12				
32	86,94	13,53	30,27	43,58	86,57	38,57	33,93	53,02
33	78,73	15,46	64,75	52,98	65,26	63,31	39,66	56,08
34	66,40	10,59	16,89	31,29				
35	61,70	12,11	15,42	29,74	46,47	51,10	44,90	47,49
36	39,88	12,51	15,51	22,63				
37	65,30	9,13	14,80	29,74				
38	22,99	15,45	10,92	16,45				
39	29,87	12,36	14,27	18,83	71,21	42,00	37,69	50,30
40	33,00	21,40	16,60	23,67				
41	56,73	15,43	15,39	29,06				

Ergebnisse der Leberzellzählung

Gruppe I (L-Sorbose)

	Cytoplasma		Zellkerne		Kupffersche Sternzellen		Blut bzw. Gefäßstruktur	
	Z.V.	P.P.	Z.V.	P.P.	Z.V.	P.P.	Z.V.	P.P.
Tier 1	49	37	13	14	4	8	15	22
	42	38	19	24	3	4	17	15
	49	36	10	16	1	3	21	26
	42	43	17	13	3	5	19	20
	34	47	16	9	4	2	27	23
Tier 2	43	42	16	15	3	0	19	24
	43	40	15	14	4	4	19	23
	41	52	18	15	1	2	21	12
	36	40	16	22	3	5	26	14
	38	27	19	25	2	5	22	25
Tier 3	34	47	22	16	4	4	21	14
	43	41	11	14	2	4	25	22
	34	38	15	20	4	6	28	17
	48	40	19	19	2	4	12	18
	42	38	16	13	4	4	19	26
Mittelwerte und Standardabweichung	40,80 ± 5,37		16,3$\bar{6}$ ± 3,82		3,4$\bar{6}$ ± 1,59		20,40 ± 4,52	

Mittlerer Leberzellanteil (Zellkerne, Cytoplasma) = 70,58%

Zählregionen: Z.V. = Zentralvene
P.P. = Periportalfeld

Ergebnisse der Leberzellzählung

Gruppe II (Saccharose)

	Cytoplasma		Zellkerne		Kupffersche Sternzellen		Blut bzw. Gefäßstruktur	
	Z.V.	P.P.	Z.V.	P.P.	Z.V.	P.P.	Z.V.	P.P.
Tier 4	32	36	15	14	8	7	26	24
	32	38	16	7	6	8	27	28
	37	33	7	7	8	9	29	32
	32	34	16	10	6	9	27	28
	42	30	12	12	7	8	20	31
Tier 5	33	43	11	8	8	9	29	21
	31	26	12	11	7	9	30	35
	36	35	10	10	12	6	23	31
	34	42	13	9	9	7	26	23
	30	26	8	6	13	11	30	38
Tier 6	40	35	13	7	5	5	23	34
	37	33	8	8	6	6	30	34
	33	37	17	16	3	8	28	20
	38	29	10	16	6	7	27	29
	34	32	12	15	6	6	29	28
Mittelwerte und Standardabweichung	$34,\bar{3}$	$\pm$ 4,25	11,2	$\pm$ 3,33	7,5	$\pm$ 2,10	28,0	$\pm$ 4,35

Mittlerer Leberzellanteil (Zellkerne, Cytoplasma) = 56,22%

LITERATURVERZEICHNIS

1 ANNEGERS, J. H. — Net absorption of water, chloride and hexose from the intestine of dogs
Am. J. Physiol. 200(1), 107-110 (1961)

2 BÄSSLER, K. H. — Biochemie und Stoffwechsel von Zuckeraustauschstoffen
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, Suppl. 1, 25-31 (1977)

3 BAKER, D.
SEARLE, W.
NUNN, S. — Glucose and Sorbose absorption at various levels of rat small intestine
Am. J. Physiol. 200(2), 301-304 (1961)

4 BAUM, K.-H. — Zum mikrobiellen Abbau verschiedener Kohlenhydratquellen durch die Plaquemischflora des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der L-Sorbose
Zahnmed. Dissertation (1978)

5 BEYER, H. — Lehrbuch der organischen Chemie
Hirzel, Stuttgart 1973

6 BEYREISS, K.
WILLGERODT, H.
THEILE, H. — Resorption und Stoffwechsel von D-Fruktose, L-Sorbose und Sorbit bei hereditärer Fruktoseintoleranz und bei gesunden Säuglingen
Acta Biol. Med. Germanica 17, 733-745 (1966)

7 BRAMSTEDT, F. — Zuckeraustausch- und Zuckerzusatzstoffe in der Kariesprophylaxe
Zahnärztl. Praxis 4 (1972)

8 BUDDECKE, E. — Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter - Verlag, Berlin 1973

9 CASPARY, W. F. — Resorption von Kohlenhydraten und Proteinen im Dünndarm unter normalen und krankhaften Bedingungen
Habilitationsschrift (1973), Göttingen

10 FÖRSTER, H.
Nebenwirkungen von Zuckeraustauschstoffen
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, Suppl. 1, 43-53 (1977)

11 FÖRSTER, H.
HASLBECK, M.
MEHNERT, H.
Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung
Infusionstherapie 3, 199-213 (1973/74)

12 FÖRSTER, H.
HELLER, L.
HELLMUND, U.
BOECKER, S.
Veränderungen der Serumelektrolytkonzentration und der Elektrolytausscheidung im Harn durch Infusion von Glukose oder von Glukoseaustauschstoffen
Infusionstherapie 2, 240-244 (1975)

13 FÖRSTER, H.
LACKO, L.
Physiologische Chemie
F. Enke - Verlag, Stuttgart 1975

14 FÖRSTER, H.
MEHNERT, H.
Kohlenhydratstoffwechsel
in: Klinische Pathophysiologie
hrsg. von W. Siegenthaler
Thieme-Verlag, Stuttgart 1976

15 FRIDHANDLER, L.
QUASTEL, J. H.
Absorption of Sugars from Isolated Surviving Intestine
Arch. of Biochem. and Biophys., Vol. 56, 412-423 (1955)

16 FROESCH, E. R.
Umsatz und Verwertung von Glukose und Glukoseaustauschstoffen bei Mensch und Tier
Nutr. Metabol., Vol. 18, Suppl. 1, 30-44 (1975)

17 GEHRING, F.
KARLE, E.
Tierexperimentelle Untersuchungen über Zuckeraustauschstoffe und Zuckerzusatzstoffe
DFG, SFB 92 "Biomund", 192-213, Bericht 1974 (Würzburg)

18 GRIESHABER, H.
Beitrag zum Verhalten der Sorbose im Stoffwechsel
I. Die Resorption und Ausscheidung der Sorbose und ihre Wirkung auf Blut- und Harnzucker
II. Die antiketogene Wirkung der Sorbose beim Diabetes mellitus
Z. Klin. Med. 129, 412-433 (1936)

19 HEINRICH, P. C.
HOLZER, H.
Regulationsmechanismen von Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels
Nutr. Metabol. 18, Suppl. 1, 13-29 (1975)

20 HEYNS, K.
Stereochemie der Zucker und Zuckeralkohole im Hinblick auf ihre biochemische und physiologisch-chemische Bedeutung
Nutr. Metabol. 18, Suppl. 1, 1-12 (1975)

21 HULTMAN, E.
NILSSON, L. H:son
Factors Influencing Carbohydrate Metabolism in Man
Nutr. Metabol. 18, Suppl. 1, 45-64 (1975)

22 JAESKE, J.
KOKOT, F.
SAMOCHOWIEC, L.
Bandania Nad Sorboza
Acta polon. pharm. 11, 255-262 (1954)

23 KARLE, E.
Die Kariogenität von Xylit im Tierversuch
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, Suppl. 1, 89-95 (1977)

24 KELLER, U.
FROESCH, E. R.
Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fruktose beim Menschen
Schweiz. med. Wschr. 102, 1017-1022 (1972)

25 KÜHNAU, J. Neuere Untersuchungen über den Stoffwechsel der Fruktose und der Saccharose
Dtsch. zahnärztl. Z. 26, 1028-1035 (1971)

26 LANG, K. Die Verwendung von Zuckeraustauschstoffen in der parenteralen Ernährung
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, Suppl. 1, 32-35 (1977)

27 LOHMANN, D. Die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie als analytisches Instrument mikroökologisch-biochemischer Untersuchungen der oralen Mikroflora
DFG, SFB 92 "Biomund", 295-305
Bericht 1978 (Würzburg)

28 MEHNERT, H.
DIETZE, G.
HASLBECK, M. Zucker und Zuckeraustauschstoffe in der Diätetik von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
Nutr. Metabol. 18, Suppl. 1, 171-190 (1975)

29 MÜHLEMANN, H. R. The Effects of a Sorbose/Sucrose Diet on Experimental Caries and Body Weight Gains
Helv. odont. Acta 20, 23-54 (1976)

30 MÜHLEMANN, H. R.
SCHNEIDER, P. The Effect of Sorbose on pH of Mixed Saliva and Interproximal Plaque
Helv. odont. Acta 19, 76-80 (1975)

31 REISERT, P. M. Der Stoffwechsel (III. Kohlenhydrate)
in: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie
hrsg. von L. Heilmeyer
Fischer-Verlag, Stuttgart 1968

32 RICK, W. Verdauungsorgane (VI. Dünndarm, Resorption)
in: Pathologische Physiologie
hrsg. von F. Grosse-Brockhoff
Springer-Verlag, 1969

33 SIEBERT, G.
ROMEN, W.
SCHNELL-DOMPERT, E.
HANNOVER, R.
Effects of L-sorbose on the intact rat
(Department of Biological Chemistry, University of Hohenheim, and Department of Pathology, University Würzburg)
1978, unveröffentlichte Ausgabe

34 SCHIWECK, H.
Chemie und Technologie von Disaccharidalkoholen und L-Sorbose
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, Suppl. 1, 12-18 (1977)

35 UNGER, R.
Vergleich der Wirkung von L-Sorbose, Xylit und Saccharose auf Leber, Pankreas und Niere der Ratte im Langzeitversuch
Zahnmed. Dissertation (1978)

36 VÄRFORS, R.
Vergleichende Untersuchungen über die Säurebildung der Zahnplaquemischflora und von Streptokokkus mutans in Nährmedien mit Saccharose und Xylit oder Sorbit in unterschiedlichen Konzentrationen
Zahnmed. Dissertation (1978)

37 WOLFRAM, G.
LENHART, P.
ZÖLLNER, N.
Zum Einfluß der Saccharose in der Nahrung auf die Lipide und Lipoproteine im Serum
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1249 (1974)

38 ZÖLLNER, N.
WOLFRAM, G.
Sucrose in human nutrition
in: The role of sugar in modern nutrition
Näringsforskning, Suppl. 9, Uppsala 1973

39 ZÜRRER, M.
FIRESTONE, A.
MÜHLEMANN, H. R.
Hemolysis in vitro by Sorbose, Sorbitol and Xylitol
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 88, 929-933 (1978)

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. L. MAIWALD für die Überlassung des Themas, die stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie für die Übernahme des Referats.

Herrn Professor Dr. H.-A. KÜHN möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Frau Dr. E. KARLE danke ich herzlich für ihre Hilfsbereitschaft und die vielen Anregungen zur Durchführung des Tierversuchs.

Für die bereitwillige Unterstützung bei der chromatographischen Auswertung möchte ich Herrn Dr. D. LOHMANN vielmals danken.

Herrn Privatdozent Dr. W. ROMEN danke ich sehr für die Hilfe bei der Anfertigung und Auswertung der histologischen Präparate.

L E B E N S L A U F

Am 14. Februar 1946 wurde ich als Sohn des Wolfgang Pfeil und seiner Ehefrau Ilse, geb. Peter, in Griesbach im Rottal geboren.

Im September 1952 trat ich in Passau in die Volksschule ein. Nach dem Besuch der Gymnasien in Memmingen (1957), Osnabrück (1959) und Diepholz (1960) legte ich am 25. 2. 1966 an der Graf-Friedrich-Schule in Diepholz die Reifeprüfung ab. Anschließend diente ich vier Jahre bei der Bundeswehr.

Im Sommersemester 1970 begann ich in Würzburg das Studium der Zahlheilkunde und legte am 25. 6. 1976 die zahnärztliche Prüfung ab.

Vom 1. 9. 1976 bis 31. 12. 1978 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft an der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik der Universität Würzburg tätig.
Am 1. 2. 1979 nahm ich eine Assistentenstelle in einer Zahnarztpraxis in Witzenhausen an.
Seit dem 12. 11. 1979 arbeite ich als Assistent in einer Praxis in Randersacker.

Wolf-Dieter Pfeil

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80